

Extrakorporale Oxygenierung mittels eines Lungenpräparates im Tierversuch

**Hämodynamische Untersuchungen eines Therapie-modells
für Ateminsuffizienzen**

von

Wolfgang Klemp

aus

Calw/Wttbg.

1973 # 34 1

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Extrakorporale Oxygenierung mittels eines Lungenpräparates im Tierversuch

**Hämodynamische Untersuchungen eines Therapiemodells
für Ateminsuffizienzen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wolfgang Klemp

aus

Calw/Wittbg.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Extrakorporale Oxygenierung mittels eines Lungenpräparates im Tierversuch

Hämodynamische Untersuchungen eines Tiermodells
für Atemstillstände

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.med., Dr.phil.nat.H.Pauly
Referent: Priv.Do. Dr.med.K.Schwemmler
Korreferent: Prof.Dr.med.G.Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1973

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. HAUPTTEIL	7
I. Material und Methodik	7
1.) Versuchsaufbau	7
2.) Versuchsablauf	15
a) Gewinnung des Lungenpräparates	16
b) Perfusion eines ateminsuffizienten Hundes	18
c) Medikamentierung	20
d) Messungen - Protokollführung	24
3.) Physikalische Untersuchungen	25
a) Einflüsse auf die Hämodynamik	25
b) Auffinden und Erprobung bestmöglicher physiologischer Perfusionsbedingungen	27
4.) Chemische Untersuchungen	28
Analysenmethoden für Hämolyse, Hämatokrit und Gesamthämoglobin	28
II. Versuchsergebnisse	30
1.) Vorversuche	
a) Testversuche im Eigenkreislauf ohne Perfusion eines Hundes	30
b) Testversuche mit Perfusion eines Hundes	31

2.) Hauptversuche	32
A <u>Perfusionszeit</u>	
Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 8 - 10	
B <u>Hämolyse, Hämatokrit, Gesamt-Hämoglobin</u>	35
Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 11 - 15	
C <u>Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck</u>	41
Darstellung der Ergebnisse in Abb. 16 - 18	
D <u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u>	44
III. DISKUSSION	46
1.) Perfusionsvolumen im extrakorporalen Kreislauf	46
2.) Hämolyse	49
3.) Ateminsuffizienz des perfundierten Tieres	52
IV. ZUSAMMENFASSUNG	55
V. LITERATURVERZEICHNIS	57

A. EINLEITUNG

Die Transplantation von Organen beschäftigt nach wie vor die Wissenschaftler, zumal die anfallenden immunologischen Probleme noch nicht zufriedenstellend gelöst sind. Ebenso sind mit den Transplantationsversuchen neue klinische Syndrome entdeckt worden, wie die sog. Transplantationslunge (11) nach Nierentransplantationen. Nach herzchirurgischen Operationen, mit Hilfe der Herzlungenmaschine ausgeführt, die aus diesem Ablauf nicht mehr fortzudenken ist, beobachtet man das "post perfusion lung syndrom" (8).

In der perinatalen Medizin registrieren wir heute in der Bundesrepublik eine Mortalität von 3,3% (12), die auf das Konto der offenbar unlösbaren Probleme des kindlichen O₂-Mangels mit seinen blutchemisch bedrohlichen Folgen gehen.

Pulmonale Komplikationen stellen die zahlreichen aufwendigen Bemühungen der ärztlichen Therapie in Frage.

Will man die Mortalität dieser Lungensyndrome senken, so liegt es nahe, nach wirklich wirksamen Therapiemöglichkeiten der Hypoxie zu forschen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Einsatzmöglichkeit eines biologischen Oxygenators zur assistierten extrakorporalen Perfusion bei Ateminsuffizienz im Tierversuch liefern.

Lungenpräparate von Hunden werden extrakorporal in einer Kammer beatmet und mit dem Blut eines ateminsuffizienten Hundes, der an diesen biologischen Oxygenator angeschlossen ist, perfundiert.

Ähnliche Versuche führten LILLEHEI und Mitarbeiter 1955 mit einer zeitlichen Parasymbiose in Form der sog. Cross Circulation durch. 1951 verwandten CHAMPBELL (31), MUSTARD (93), POTTS (102), SUGARMAN (111), WESOLOWSKI (119) und WALDHAUSEN (117) im Tierversuch heterologische und homologe Spenderlungen (Hund, Affe) unter der Indikation zur Durchführung von Herzoperationen.

Zur Behandlung der Ateminsuffizienz stehen bewährte Methoden zur Verfügung.

Neben der medikamentösen Unterstützung bieten sich Inhalationsbeatmung und Intubation und Dauerbeatmung an. Für alle diejenigen Patienten mit einer vorübergehenden Störung des alveolären Gasaustausches reichen beide Methoden jedoch oft nicht aus. Aus diesem Grund wurden die Möglichkeiten einer extrakorporalen Oxygenierung experimentell geprüft.

B. HAUPTTEIL

I. Material und Methodik

1. Versuchsaufbau

Entscheidend für den Versuchsaufbau erschien uns einfache Handlichkeit, gute Übersicht und Zuverlässigkeit der Apparatur, verbunden mit der Schaffung bestmöglicher physiologischer Bedingungen für das Lungenpräparat.

Da in dem Angebot medizinischer Apparatetechnik kein Perfusionsgerät zur Lungenperfusion vorhanden war, entwickelten wir eine eigene, unseren Vorstellungen entsprechende, Mehrzweck-Perfusionskammer mit einfachem Heatexchanger.

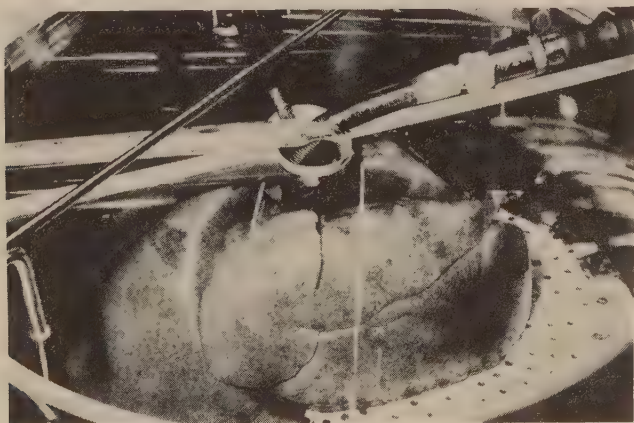


Abb. 1: Lungenpräparat in der Kammer

Die Kammer wurde aus V2A Stahl nach Angabe gefertigt⁺, wobei besonderer Wert darauf gelegt wurde, daß sämtliche Kontaktflächen zur Perfusionsflüssigkeit hochglanzpoliert wurden.

⁺Firma Lettenbauer, Erlangen

Eine ausreichende Toleranz für anatomische Größenvarianten, leichte Reinigung und Sterilisierbarkeit, sowie Robustheit gegen Beschädigung galten als federführend beim Entwurf. Als Auflage für das jeweilige Präparat in der Kammer diente eine Siebplatte aus Teflon, die eine gewebeschonende Beweglichkeit im feuchten Milieu und einen ungehinderten Abfluß des oxygenierten Blutes garantierte.

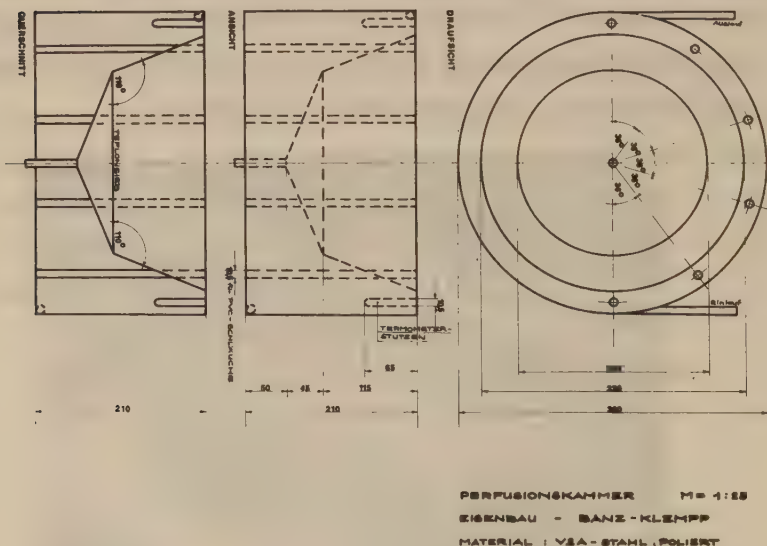


Abb. 2: Bauzeichnung der Perfusionskammer

Um die Funktion des Lungenpräparates handlich überwachen und steuern zu können, wurde die gesamte dafür verwendete Apparatur auf einen leicht beweglichen Wagen montiert.

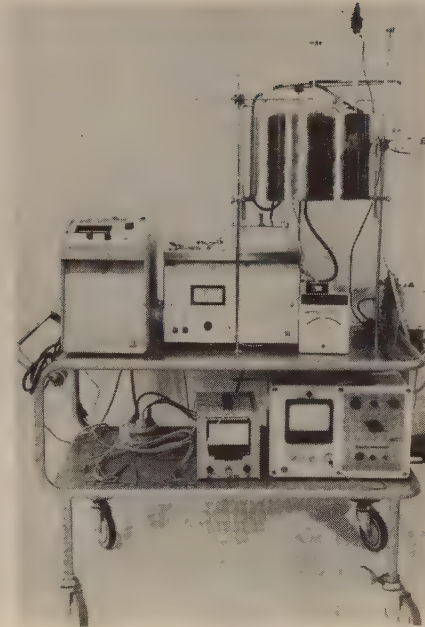


Abb. 3: Apparatur auf Wagen montiert.

Synchron zur Zirkulation im extrakorporalen Kreislauf wird nachfolgend die apparative Ausstattung aufgeführt:

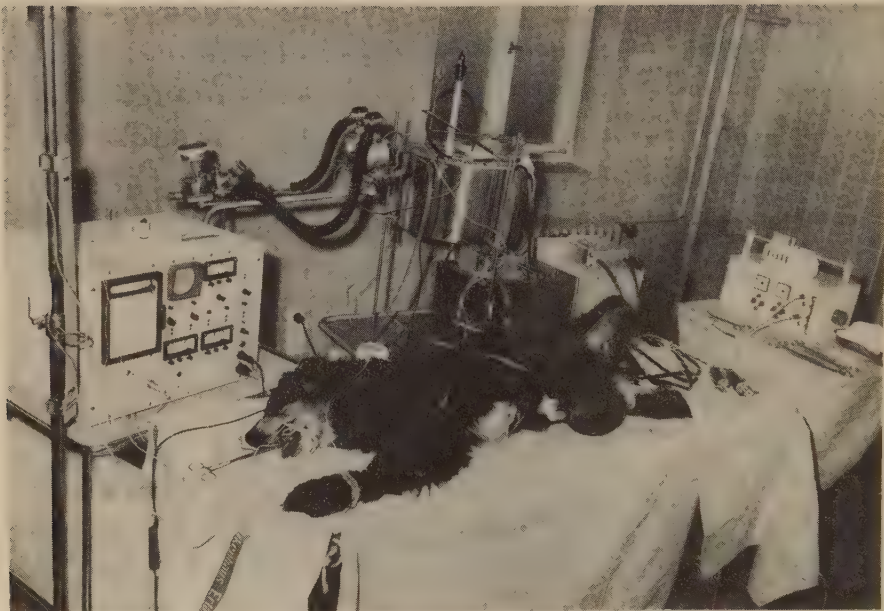
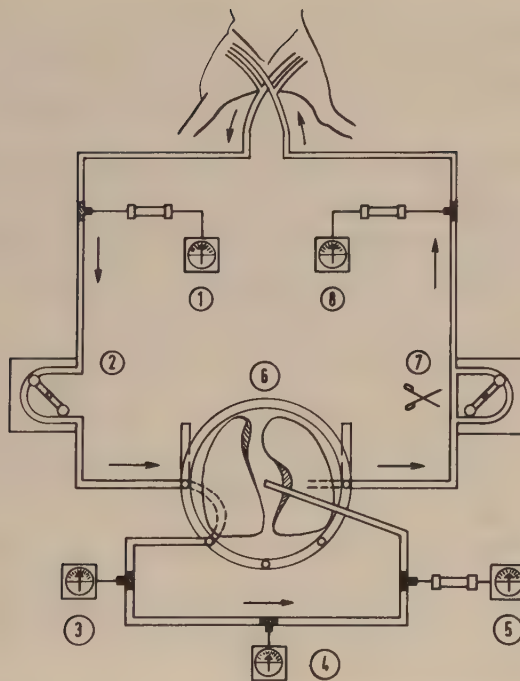


Abb. 4: Übersichtsaufnahme der gesamten Versuchsanordnung

Als Schlauchsystem wurden 9,5mm starke Schläuche verwendet, wie sie vom Hersteller⁺ auch für Herz-Lungen-Maschinen angeboten werden. Die im Kreislauf eingeschalteten Metallansatzstücke wurden speziell aus V2A Stahl angefertigt, dem Schlauchlumen exakt angepaßt und das Innenlumen auf Hochglanz poliert.

⁺Sterile, nonpyrogenic PVC plastic tubing (3/8 inch I.D. x 8 feet) Typ 5 M 0387, Fa. Artificial Organs Divison



- | | |
|---------------------------------|-----------------------------|
| 1. Stathamelement (p arteriell) | 5. Elektro - Manometer |
| 2. Roller - Pumpe (Travenol) | 6. Perfusionskammer |
| 3. Average Flow Meter | 7. Rollerpumpe |
| 4. Thermofühler | 8. Stathamelement (p venös) |

Abb. 5: Schematische Darstellung aller Meßpunkte des Perfusionskreislaufes.

Das Blutangebot beider Femoralisarterien wurde über ein Y-Stück zusammengeführt und der arterielle Druck über einen Druckwandler¹ durch ein Elektromanometer² dargestellt. Ein zwischengeschaltetes T-Stück mit Hahn und Luerlockansatz diente als Entnahmestelle für die Laborproben des arteriellen Schenkels, d.h. nichtarterialisieretes Blut. Die nachgeschaltete Rollerpumpe³ erfüllte sowohl die notwendige Ventilfunktion als auch die physiologische Pulsation für den Perfusionskreislauf und garantierte die Steuerung des physiologischen Perfusionsdruckes. Zum Ausgleich einer geringfügigen Abkühlung der Perfusionsflüssigkeit wurde das Schlauchsystem mittels der vorgegebenen Durchführungsstutzen durch den isolierten Heizmantel der Perfusionskammer, quasi als einfacher aber wirksamer Heatexchanger⁴, geleitet. Ein zu Beginn der Versuchsserie vorhandener zwischengeschalteter Heatexchanger hatte sich hämodynamisch nicht bewährt.

Die exakte Kontrolle des Perfusionsflow übernahm ein elektromagnetisches Flowmeter⁵ (Methode KOLIN und WETTERER) für extrakorporale Flowmessung. Ein elektrischer Thermofühler⁶

¹Druckwandler EMT 35, Fa. Elema-Schönander, Industrivägen, Schweden (vertreten durch Fa. Siemens)

²Elektromanometer EMT 31, Fa. Elema-Schönander

³Travenol-Roller-Pumpe (Code FUA 14), Fa. Travenol Lab., inc. Morton Grove, Ill. USA

⁴Eigenentwurf Banz, Klemp in V2A-Stahl, Fertigung Fa. G. Lettenbauer, Erlangen

⁵Average Flow Meter Typ 375 mit Flowkopf No. 1500 (D5/K40/FS250) Fa. Nycotron, Norwegen

⁶Tastomed-Derm, Fa. Braun-Elektronik

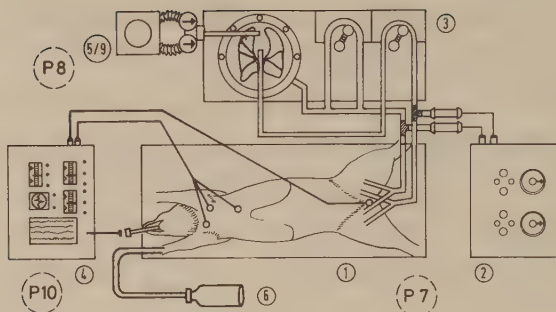
überwachte die Perfusionstemperatur und unmittelbar vor der perfundierten Lunge zeigte ein weiterer Druckwandler über ein empfindliches Elektromanometer¹⁾ den momentanen Perfusionsdruck in der Arteria pulmonalis an.

Das Reservoir oxygenierten Blutes wurde mit Hilfe des im Versuchsaufbau bestehenden hydrostatischen Druckgefälles, hervorgerufen durch Befestigung der Perfusionskammer an einem in der Höhe verstellbaren Stativ, in den Tierkörper zurückgeführt. Eine im Nebenschluß geschaltete zweite Rollerpumpe²⁾ übernahm im Bedarfsfalle die Aufgabe des aktiven Rücktransportes. Die Druckverhältnisse im venösen Teil des Perfusionskreislaufes, d.h. im arterialisierten Blut, überwachten wir unmittelbar vor dem Rückfluß in die beiden Femoralvenen durch einen dritten Druckwandler. Ein kurz vor dem Y-Stück zwischengeschaltetes T-Stück mit Hahn und Luerlockansatz diente als Entnahmestelle für die Laborproben des arterialisierten Blutes.

Nachfolgend wird der gesamte Versuchsaufbau dargestellt (Abb. 6).

1) Elektro-Manometer Typ TFV 2 mit Stathamelement (10 V/bis 75mmHg), Fa. Hellige

2) Sarns portable pump, Fa. Sarns inc., Ann Arbor Michigan, USA



1. OP Tisch mit narkotisiertem Hund
2. Tisch mit Blutproben u. Elektromanometer
3. Bewegliche Perfusionseinheit (Perfusionskammer, Rollerpumpen etc.)
4. Kombiniertes Überwachungsgerät (EKG-Oszilloskop, Temp. messer, Atemfühler)
5. Pulsmomat für Reanimation
6. Infusionen
7. Überwachung des Hundes u. Probeabnahme
8. Überwachung der Lunge u. Steuerung der Perfusion
9. Pulsmomat zur Beatmung des Lungenpräparates
10. Protokollaufzeichnung

Abb. 6: Darstellung des gesamten Versuchsaufbaus.

Der gesamte Versuchsaufbau wurde so angeordnet, daß der Perfusionskreislauf (3) und das angeschlossene Versuchstier (1) zwei getrennte Überwachungseinheiten darstellen, für deren Funktion jeweils eine Person (7,8) zuständig war. Ein kombiniertes Überwachungsgerät (Monitor¹)(4), bestehend aus EKG mit Oszilloskopanzeige und Grenzwertmeldern, einem Atemfrequenz-, einem Pulsfrequenz- und einem Temperaturmesser,

¹Firma Siemens, Medizinische Technik, Erlangen

sowie einem 4-Kanal-Kompensationsschreiber garantierte eine zuverlässige Zustandsdiagnose des perfundierten Tieres. Die arterielle und venöse Druckdarstellung in unmittelbarem Anschluß an die femoralen Shunts ergänzten die Kreislaufkontrolle. Für die Wechseldruckbeatmung des Tieres am Anfang und am Ende eines Versuches diente ein druckgesteuerter Poliomat¹, der mit reinem Sauerstoff gespeist wurde und bei Zwischenfällen am Kopf des Tieres sofort einsatzbereit war. Ein typengleiches Gerät (9) übernahm die aktive Beatmung des perfundierten Lungenpräparates.

Sämtliche Geräte waren leicht beweglich, sodaß durch eine kompakte Zusammenstellung unnötige Längen von Leitungen des Kreislaufes vermieden wurden.

Ein Protokollführer (10) koordinierte die Versuchsmessungen und leitete sämtliche Medikamentierungen.

2. Versuchsablauf

Die Durchführung eines Versuches gliederte sich in zwei Aufgabenbereiche. Einmal die operative Gewinnung eines Lungenpräparates und dessen Funktionstest im kurzgeschlossenen Kreislauf und zweitens die eigentliche Perfusion, angeschlossen an den Blutkreislauf eines ateminsuffizienten Tieres.

Vor Versuchsbeginn wurden die Meßgeräte bis zur Betriebstemperatur vorgeheizt, geeicht und die gesamte Apparatur auf ihre Funktionsfähigkeit geprüft.

¹Fa. Dräger, Lübeck

Als Systemfüllung der Perfusionseinheit verwendeten wir 1000ml Plasmaexpander (Präparat: Hämaccel¹), versetzt mit Heparin und Bikarbonat (Präparat: Liquemin²). Vor Perfusionsbeginn wurden noch 500ml Hundefremdblut dazugegeben und durch Zirkulation im Kurzschluß, d.h. Eigenkreislauf des extrakorporal perfundierten und beatmeten Lungenpräparates, physiologische Erwärmung und ausreichende Durchmischung erreicht.

a) Gewinnung des Lungenpräparates

Gemischtrassige Hunde verschiedenen Alters (3/4 - 5 Jahre) und Gewichtes (7 - 28 Kg) wurden in Rückenlage ohne Prämedikation mit 5%iger Trapanal-Lösung³ narkotisiert. Die intubierten Tiere wurden mit reinem O₂-Gas beatmet. Die anfangs bilateral transsternal durchgeführte Thorakotomie im 3. - 5. ICR bewährte sich nicht, da oft erhebliche Blutungen der A. mammaria und der Interkostalgefäße die Operation erschwerten. Wir führten deshalb eine mediane Sternotomie durch. Nachdem bei den meisten erwachsenen Hundespezies durch Epithel abgegrenzte Öffnungen im kardialen Mediastinum vorhanden sind (nach KOLB), entstand nach Einschnitt in die kostale Pleura ein doppelseitiger Pneumothorax. Adhäsionen der Pleura an Sternum und Diaphragma ließen sich leicht stumpf lösen. Die Aorta, die obere sowie die untere Hohlvene und der Stammbronchus wurden freipräpariert und angeschlungen. Wir heparinisierten anschließend über eine laufende Infusion die Tiere

¹Behringwerke AG Marburg

²Dtsch. Hoffmann-La Roche AG Grenzach

³Chem. Fabrik Promonta GmbH Hamburg

und entbluteten unter Ausnützung der Herzaktionen den Kreislauf. Dazu punktierten wir den Aortenbogen in Richtung Ventrikel mit einer Flügelkanüle und sammelten das gesamte Blutangebot in vakuumextrahierten Blutkonservenflaschen, die zusätzlich Heparin oder Stabilisatorlösung enthielten. Zur Vermeidung mechanischer Hämolyse drosselten wir die verwendeten Punktionsschläuche. Unter Ausnützung von Niveaugefälle und manueller Unterstützung der Herzaktion konnten wir auf die beschriebene Art bis zu 800ml Fremdblut für die Systemfüllung gewinnen.

Nachdem die Lunge in Exspirationsstellung maximal entlüftet war, wurde der Stammbronchus möglichst weit kranial der Bifurkation abgeklemmt. In rascher Folge durchtrennten wir nun Bronchus, Aorta und Hohlvenen, lösten Lunge und Herz von restlichen Verwachsungen und nahmen das Herz-Lungen-Präparat en bloc unbeschädigt aus dem Thorax. Unter sorgfältiger Schonung des Lungengewebes wurde durch gezielte Herzpräparation die A. pulmonalis freigelegt, mit einem metallenen Ansatzstück kanüliert und sofort an eine Kaltspülung angeschlossen. Unmittelbar danach präparierten wir sämtliche Lungenvenen sorgfältig frei, sodaß für jedes Lungensegment ein ausreichender venöser Abfluß garantiert war.

Zur Spülung der Lunge verwendeten wir pro Versuch 1000ml zimmertemperiertes Neo Subsidal¹ bis eine totale Graufärbung des Lungenpräparates als Zeichen der Blutleere auftrat. Gleichzeitig zur laufenden Spülung wurde im abgeklemmten Stammbronchus ein Rügheimer Ballontubus fixiert und Verwachsungen

¹Pharmazeutische Werke J. Pfrimmer & Co., Erlangen

zwischen den einzelnen Lungenlappen abpräpariert, die bei der Atemexkursion gehindert hätten. Sofort nach Beendigung der beschriebenen Vorbereitungen wurde die Lunge in die Perfusionsskammer gelegt und der Bronchialtubus am vorgesehenen Pulmonat und die Pulmonalarterie am Pumpkreislauf angeschlossen.

Da die Lunge bis zur eigentlichen Fremdperfusion im Eigenkreislauf beatmet werden sollte, hielten wir bei einem durchschnittlichen Atemminutenvolumen von 3 l das Fördervolumen der Rollerpumpe möglichst gering bei 150ml/min.

Durch ständiges Besprühen mit Kochsalzlösung und einer gewissenhaften Regulierung des Perfusionsdruckes (um durchschnittlich 15mmHg), der Perfusionstemperatur (um durchschnittlich 36°C) und des Atemzugvolumens (abhängig von anatomischen Ausmaßen, im Mittel 500ccm) ließ sich die volle Funktion des Lungenpräparates überprüfen und für längere Zeit erhalten.

Ein Maßstab für die Einsatzfähigkeit war die sichtbare Aufoxygenierung der Systemfüllung (500ml Spenderblut und 1000ml Neo Subs.). Danach wurden sämtliche Vorbereitungen zur eigentlichen Fremdperfusion getroffen.

b) Perfusion eines ateminsuffizienten Hundes

Im Laufe der Versuchsreihe erwies es sich als technischer Vorteil, möglichst große und ausgewachsene Hunde zur Perfusion auszuwählen.

Es bedeutete uns eine erhebliche Erleichterung und Zeitgewinn,

wenn wir deren kräftige und weitlumige Femoralgefäße rasch freipräparieren und kanülieren konnten. Damit war auch ein ausreichender Spielraum für den Blutumsatz während der Perfusion garantiert.

Sämtliche Hunde wurden mit 5%iger Trapanallösung narkotisiert, intubiert und in Rückenlage so auf einem OP-Tisch fixiert, daß die Femoralgefäße gut angegangen werden konnten.

Arteria und Vena femoralis wurden beidseitig freigelegt, angeschlungen und distal abgebunden. Anschließend kanülierten wir beide Gefäßspezies nach kranial mit möglichst weitlumigen Kanülen.

Diese wurden nach arterieller und venöser Funktion mittels einer Y-Kanüle zusammengeführt und retrograd vom Körperkreislauf aufgefüllt.

Um die Verbindung zwischen Hundeblutkreislauf und Perfusions-system vollständig herzustellen, steckten wir den arteriellen Schlauchteil des Hundes mit dem über die Rollerpumpe zur Lunge zuführenden arteriellen Systemteil zusammen.

Mit den venösen Leitungen wurde entsprechend verfahren, wobei Lufteinschlüsse beim Verkoppeln sorgfältig vermieden wurden.

Da die Lunge ununterbrochen beatmet worden war, begannen wir sofort mit steigendem Flow das arterialisierte Hundeblut dem ateminsuffizienten Hund zu infundieren. Während der gesamten Perfusion achteten wir darauf, daß die beiden Femoralarterien des jeweiligen Hundes von der absaugenden Rollerpumpe in ihrem Blutangebot nicht überfordert wurden und kollabierten. Mit Beginn der Hundeperfusion wurde die maschinelle Beatmung des Tieres eingestellt und der Pulmonat vom Trachealtubus

abgehängt. Nach wenigen Minuten konnten wir ein deutliches Absinken der Atemfrequenz feststellen, worauf sich bald eine Schnappatmung einstellte.

Nach unserer Aufgabenstellung galt es nur die Atemaktivität des Hundes vollständig auszuschalten und die Atemmuskulatur zu relaxieren. Hierzu verwendeten wir das mittellangwirkende Muskelrelaxans (Präparat: Alloferin¹), mit intravenösen Initialdosen von 1,5ml und Erhaltungsdosen von 0,5ml in unterschiedlichen Zeitabständen, welche vom Körpergewicht des Tieres abhängig waren, erreichten wir nach kurzer Zeit einen Stillstand der Eigenatmung. Die Kontrolle darüber erleichterte uns ein Atemfühler, der in den Trachealtubus eingelegt wurde. Obwohl einige Umstände und Einflüsse, die später diskutiert werden, den Versuchsablauf erschwerten, gelang es uns auf der bisher beschriebenen Weise einen Hund über 5 Stunden zu perfundieren.

c) Medikamentierung

Die Medikamentierung während des gesamten Versuchsablaufes gliederte sich in drei zusammenwirkende Aufgabenbereiche:

1. Gewinnung des Lungenpräparates
2. Auffüllung des Systems mit dem Perfusat
3. Verabreichung von Medikamenten an das Versuchstier.

¹Dtsch. Hoffmann-La Roche AG Grenzach

ad 1: Wir bevorzugten als Spender überwiegend kleinere und an Gewicht leichtere Tiere. Als intravenöses Narcoticum verwendeten wir 5%ige Thiopentallösung¹. Da wir vor Entnahme eines Lungenpräparates jeweils den arteriellen Schenkel des Kreislaufes des Spendertieres entbluteten, mußte jegliche Blutgerinnung in der Lunge ausgeschaltet werden. Wir heparinisierten dazu das gesamte Körperblut mit annähernd 300 USP-E (früher gleich I.E.) (Präparat: Liquemin²) pro kg Körpergewicht durch intravenöse Injektion mehrere Minuten vor der Blutentnahme mittels Punktionskanüle. Die zur Blutentnahme angeschlossene Vakuumflasche wurde ebenfalls mit Heparin versetzt.

Nachdem dieses in einer Konzentration von 5000 USP-E. pro ml vom Hersteller angeboten wird, ergab die Injektionsmenge 1 bis 1,5 ml.

ad2.: Auffüllung des Systems mit dem Perfusat

Für eine Beatmung des Lungenpräparates im feuchten Milieu und zur Füllung des gesamten Schlauchsystems des Perfusionskreislaufes benötigten wir mindestens 1400ml Flüssigkeit. Nachdem wir von den Spendertieren zwischen 400ml und 900ml autologes Tierblut abpunktieren konnten, gaben wir regelmäßig 1000ml Blutersatzmittel³ in die Perfusionskammer. Abhängig von der zugesetzten Blutmenge beugten wir einer Thrombenbildung im Perfusionssystem mit 5000 bis 10000 USP-E. Heparin vor. Da wir bis zum Anschluß an den Körperkreislauf

¹Trapanal^R Natriumsalz der 5-Aethyl-5-(1'-methyl-butyl)-2-thio-barbitursäure. Chem.Fabrik Promonta GmbH,

²Hamburg
Dt.Hoffmann-La Roche AG Grenzach/Baden

³Neo Subsidal^R, Fa. Pfrimmer & Co., Erlangen

eine Verschiebung des physiologischen pH-Wertes der Systemfüllung messen konnten, setzten wir einen Puffer zu. Zur Stabilisierung der Basizität reichten 20ml einer 8,4%igen Natriumkarbonatlösung aus.

ad 3.: Verabreichung von Medikamenten an das Versuchstier

In derselben Weise wie zuvor das Spendertier anästhesierten wir den zur Perfusion vorgesehenen Hund. Die venöse Applikationsstelle für Medikamente an der Vorderpfote wurde durch eine Tropfinfusion von 5%iger Glukose-Lösung während der gesamten Narkose durchgängig gehalten.

Zur Vermeidung einer Thrombosierung der Femoralgefäße inaktivierten wir die körpereigene Thrombokinase mit 5000 USP-E. Heparin. Herzirregularitäten bei der Narkose, wie Extrasystolen und Tachykardien, ließen sich durch intravenöse Verabreichung von 1mg eines β -Rezeptoren-Blockers¹ gut beherrschen.

Parasympathische Reize, wie Spasmen und Hypersekretion, schalteten wir mit 0,5 bis 1,0mg Atropin aus.

Nachdem der Tierkreislauf an das Perfusionssystem angeschlossen war, erreichten wir die gewünschte Ateminsuffizienz mit Hilfe eines mittellang wirkenden Muskelrelaxans. Das Derivat des Toxiferins², einem Curarewirkstoff, bewirkte unter individuell fraktionierter Injektion von jeweils 0,5 bis 1mg nach 2 bis 3 Minuten eine totale neuromuskuläre Blockade. Die Anwendung dieses Relaxans war in der Form günstig, da jederzeit das Antidot Pyridostigmin³ als Vagoto-

¹Dociton^R = 1-Isopropylamino-3-(1'-naphthyl-oxy)-propan-2-ol.
Fa. Rhein-Pharma Arzneimittel GmbH, Heidelberg

²Alloferin^R = N,N'-Diallyl-nortoxiferinium-dicklorid.

³Mestinon^R = Dimethylcarbaminsäureester des 1-Methyl-3-hydroxypyridinium-bromids. Fa. Hoffman-La Roche AG, Grenzach

nikum bzw. Antimyasthenikum zur Verfügung stand. Die Dosis von 3 bis 7mg dieser Anticholinesterase hob die Wirkung der gesamten Relaxierungsdosis kurzfristig auf.

Einer metabolischen Azidose während der Narkose und Perfusion beugten wir mit einer Puffer-Infusionslösung¹ vor.

Traten während der Perfusion akute Herzrhythmusstörungen auf, wie Asystolie oder oszilligraphisch erkennbare Überleitungsstörungen, dann verbesserten wir die Reizleitung im Herzen mit Orciprenalin². Eine Tropfinfusion oder einmalige Injektion von 0,5mg i.v. dieses Sympathomimetikums beseitigte die Unregelmäßigkeiten. Die Koronardurchblutung verbesserten wir durch zusätzliche Verabreichung von 5mg Dipyridamol³.

Nach Beendigung der Perfusion wurden die Tiere antibiotisch therapiert. Im Anschluß an die Entfernung der femoralen Kanülen spülten wir die Präparationswunde mit einer Mischlösung von Neomycin und Bacitracin⁴.

¹ = TRIS-steril^R = 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol
Fa. Fresenius KG, Bad Homburg

² Alupent^R = 1-(3',5'-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-
äthanol. Fa. Boehringer, Ingelheim

³ Persantin^R = 2,6-bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-
pyrimido-5,4-pyrimidin.
Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a.d.Riß

⁴ Nebacetin = fa. ByK-Gulden, Chem. Fabrik Konstanz

Einer Bronchopneumonie beugten wir mit Chloramphenicol¹ vor. Anhaltende Sickerblutungen oder Hämatombildungen an den Hinterläufen ließen sich durch Applikation von Protaminhydrochlorid² beherrschen.

d) Messungen - Protokollführung

Die Aufgabe der Protokollführung war eine möglichst lückenlose Aufzeichnung des Versuchsablaufes. Mit Beginn der Beatmung des Lungenpräparates in der Perfusionskammer wurden in nahezu regelmäßigen Zeitabständen alle meßbaren physikalischen und physiologischen Daten festgehalten.

Die Lunge betreffend gehörte dazu der Perfusionsdruck, die Perfusionstemperatur der Systemfüllung, die Eigentemperatur des Präparates und der Perfusionsflow. Das Atemzugvolumen bzw. Atemminutenvolumen wurde der Anatomie der Lunge angepaßt und gab Aufschluß über die Oxygenierungskapazität.

Nach Anschluß des Perfusionssystems an den Tierkörper erweiterte sich das Protokoll um die physiologischen Messungen am perfundierten Tier. Die Anzahl der Atemzüge vor und nach totalem Atemstillstand bei Ateminsuffizienz, die Pulsfrequenz, der arterielle und venöse Blutdruck in den Femoralgefäßen und die Rektaltemperatur gaben Aufschluß über den Hundekreislauf. Anhand des Vergleichs der vielen Funktionswerte konnten wir während der Perfusion denjenigen Zeitpunkt abschätzen, an dem eine arterielle und venöse Blutprobe am aufschlußreichsten ausfallen würde. Zur hämodynamischen und gasanaly-

¹Paraxin^R = Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim

²Protamin 5000 = "Roche", Fa. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzach/Baden

tischen Auswertung eines Versuches genügte somit die Abnahme von 8 bis 12 Blutproben.

Die Form des Protokolls wird nachfolgend (Abb. 7) veranschaulicht.

3. Physikalische Untersuchungen

a) Einfluß auf die Hämodynamik

Unter der vielschichtigen Untersuchungsthematik unserer Versuchsreihe beachteten wir hauptsächlich hämodynamische Probleme. Mehrere versuchsbedingte Einflüsse wurden mit der Bluttraumatisierung in Beziehung gesetzt.

Zunächst galt unsere Aufmerksamkeit den Eigenheiten des Perfusionssystems. Dazu gehörte vor allem die Materialverträglichkeit des Blutes zu allen Kontaktflächen und die Strömungsbedingungen in Gefäßen und Leitungselementen.

Nachdem die Funktionserhaltung des Lungenpräparates das vorrangige Problem der Perfusion darstellte, mußten wir auch die Steuerung eines Versuches danach ausrichten.

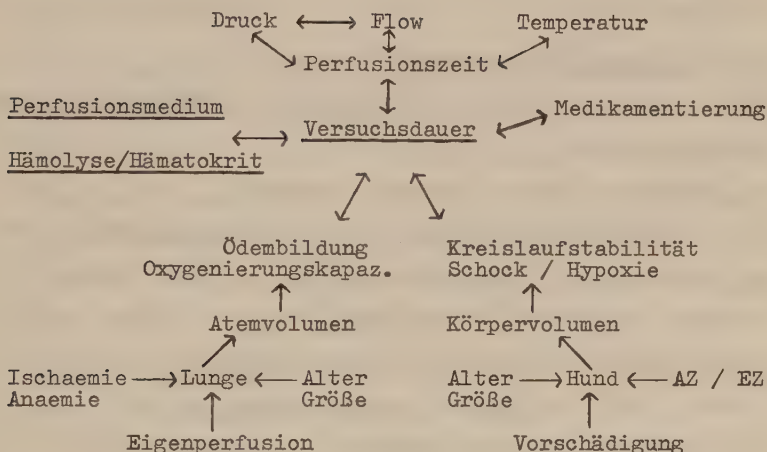
Das jeweilige Perfusionsvolumen, der Perfusionsdruck und die Perfusionstemperatur beeinflussten somit zwangsläufig die Qualität des Perfusionsmediums. Dessen Schädigung stellte den Erfolg eines Versuches in Frage.

Wir bemühten uns deshalb diejenigen physikalischen Einflüsse aufzudecken, deren Vermeidung zur Schonung von Blut, Lunge und Hund beitragen konnte.

Nachfolgende vereinfachte Darstellung der Wechselwirkung zwischen physikalischen, physiologischen und biochemischen

Einflüssen veranschaulicht die versuchsbedingten Abhängigkeiten.

Schema:



⟷ : Einfluß in beiden Richtungen möglich

b) Auffinden und Erprobung bestmöglicher physiologischer
Perfusionsbedingungen

In einer Anzahl von Vorversuchen testeten wir diejenigen Bedingungen, die nach der Berücksichtigung wissenschaftlicher Erkenntnisse für die Durchführung unserer Versuchsreihe als Voraussetzung anzusehen waren. Dazu gehörte auch die Funktionsprüfung unserer selbstkonstruierten Kammer, mit welcher Qualität diese das Arbeitsmilieu einer Lungen nachahmen konnte.

Wir achteten darauf, daß die einzelnen Hauptversuche immer im Rahmen eines ausgearbeiteten Schemas abliefen. Damit stellten sich unter fortlaufendem Vergleich Beziehungen und Einflüsse dar, nach deren Verwertung die physiologischen Perfusionsbedingungen verfeinert werden konnten.

4.) Chemische Untersuchungen

Zur Beurteilung der Bluttraumatisierung führten wir folgende Analysen durch:

a) Hämolyse - freies Hämoglobin im Serum

Durch Zentrifugieren der Blutprobe wird reines Serum gewonnen und dies mit Cyanidreagenz versetzt. Damit werden der im Serum enthaltene Blutfarbstoff und alle weiteren Hämoglobinderivate in Hämoglobin-Cyanide übergeführt. Photometrisch¹⁾ wird anschließend die Extinktion bei zwei verschiedenen Wellenlängen gemessen. Die Messung bei 691nm dient der Ermittlung des Leerwertes, diejenige bei 546nm der Bestimmung der Probe. Aus der Differenz der beiden Extinktionen kann der Hämolysegrad in mg% berechnet werden²⁾.

b) Hämatokrit

Aus gut durchmischter Blutprobe werden in eine standardisierte gerinnungshemmende Glaskapillare³⁾ gut zwei Drittel Blut aufgesaugt und diese dann an einem Ende verschweißt.

1) Photometer Eppendorf 1101 M, Eppendorf Gerätebau, Fa. Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

2) Methode Klenk, eine Entwicklung des Chemischen Zentral-labors der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

3) Micro-Hämatocrit-Capillary Typs, Fa. Merz & Date

In einer speziellen Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge wird die Kapillare bei 5 000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten zentrifugiert. Aus der Relation der Sediment-Säule zum Gesamtinhalt wird der Hämatokrit ermittelt.

c) Gesamthämoglobin - Photometrische Bestimmungsmethode

Das Hämoglobin des Blutes wird durch eine geeignete Reaktionslösung¹⁾ in Cyanhämoglobin übergeführt. Bei der Bestimmung werden sämtliche Hämoglobinderivate erfaßt. Im Vergleich zu einer Standardlösung, die 20g/100 ml Hämoglobin entspricht, wird die Extinktion der Blutproben photometrisch²⁾ bei Filter 520 - 560nm gemessen und der Hämoglobingehalt in g/% berechnet.

Aus der absoluten Hämoglobinmenge kann der Verdünnungsgrad des Perfusionsmediums beurteilt werden.

¹⁾ Hämoglobin - Bestimmungsreagenz der Fa. Dr. Heinz Haury, Chemische Fabrik, München

²⁾ Photometer Zeiss Elko III S 53, Fa. Carl Zeiss, Oberkochen

II. Versuchsergebnisse

1.) Vorversuche

Von insgesamt 20 Perfusionen wurden Perfusion No.1 bis Perfusion No. 5 als Vorversuche durchgeführt.

a) Testversuche im Eigenkreislauf ohne Perfusion eines Hundes

In den ersten beiden Versuchen wurden die Lungenpräparate im Eigenkreislauf perfundiert. Als Perfusat wurde in Versuch 1 autologes und in Versuch 2 eine Mischung von autologem und homologem Hundeblut verwendet. In Versuch 1 erschwerte eine Bronchusfistel, ein Artefakt der Präparation, die maschinelle Beatmung des Präparates.

Die Ischämiezeiten der Lungen schwankten zwischen 30 und 45 Minuten. Trotz unterdurchschnittlicher anatomischer Größe wählten wir einen verhältnismäßig hohen Flow zwischen 625ml und 825ml pro Minute. Nach wenigen Minuten der Eigenperfusion entwickelten sich in den Spitzen der Lungensegmente Ödeme und beeinträchtigten mit zunehmendem Ausmaß die Lungenfunktion. Schon bei Perfusionszeiten von 30 bzw. 60 Minuten war der Zustand eines totalen Ödems erreicht.

Das Perfusat war eingedickt und erschwerte die Blutanalyse. Diese ergab neben stark alkalischem pH eine Hämolyse von 825 mg% bzw. 1000 mg%.

Bei Versuch 1 bis einschließlich Versuch 4 wurde die Lunge nach ihrer Exzision durch eine Kaltspülung anämisiert. Wir verwendeten dafür 0,9%ige Kochsalzlösung, die auf nahezu + 4°C abgekühlt war.

b) Testversuche mit Perfusion eines Hundes

In Versuch 3 bis Versuch 5 verdünnten wir das Perfusat im Verhältnis eins zu zwei. Als Verdünnungsmedium verwendeten wir einen Plasmaexpander¹⁾.

Die Ischämiezeiten reduzierten sich auf 15 bis 20 Minuten während die gesamten Perfusionszeiten der Lungen von 80 auf 250 Minuten gesteigert wurden.

Bei Versuch 3 wurde der angeschlossene Hund während der Perfusion assistiert beatmet. Nach 30 Minuten folgte dessen Exitus.

In Versuch 4 und 5 erreichten wir während der Tierperfusion eine totale Ausschaltung der Eigenatmung für 10 bzw. 15 Minuten. Dasselbe Tier wie in Versuch 4 wurde nach zwei Tagen bei gutem EZ und AZ in Versuch 5 wiederholt perfundiert, verstarb aber nach 60 Minuten. Nach dessen Exitus wurde das Lungenpräparat für 185 Minuten im Eigenkreislauf weiterperfundiert, bis ein schweres Ödem zum Abbruch des Versuches führte.

Im Unterschied zu den vorangegangenen Versuchen war in Versuch 5 das Lungenpräparat an Stelle von Kochsalzlösung mit zimmertemperiertem Plasmaexpander kaltgespült worden.

Wir beobachteten daraufhin eine Resistenzzunahme der Lunge gegen die Entstehung von Ödemen. Dies veranlaßte uns in den nachfolgenden Versuchen zur weiteren Verwendung dieses Spülmediums bei Zimmertemperatur.

¹⁾ Neo Subsidal^R Fa. Pfrimmer, Erlangen

2.) Hauptversuche

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Hauptversuche nach hämodynamischen Gesichtspunkten in Graphiken dargestellt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt am Ende des Kapitels.

Die Darstellung der Ergebnisse gliedert sich in drei Themenbereiche:

A Perfusionszeit

B Hämolyse, Hämatokrit, Gesamt-Hämoglobin

C Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck

A Perfusionszeit

In der ersten Darstellung werden sämtliche Versuche, inklusive Vorversuche V1 - V5, berücksichtigt. Bei jedem Versuch werden die Zeit der Eigenperfusion (s. gestrichelte Linie) und die gesamte Perfusionszeit des Lungenpräparates (s. durchgezogene Linie) eingetragen.

Sofern die Hundeperfusionen frühzeitig abgebrochen wurden und das Lungenpräparat am Versuchsende funktionsfähig war, wird dies vermerkt (s. Symbol in der Abb.).

Als Besonderheit der Versuchsreihe muß angeführt werden, daß in Versuch 10 sowie in Versuch 11 zwei verschiedene Hunde nacheinander mit demselben Lungenpräparat perfundiert wurden. In Versuch 20 ergibt sich eine geringere Perfusionszeit, weil das perfundierte Tier durch geänderte Versuchsbedingungen frühzeitig ad Exitum kam.

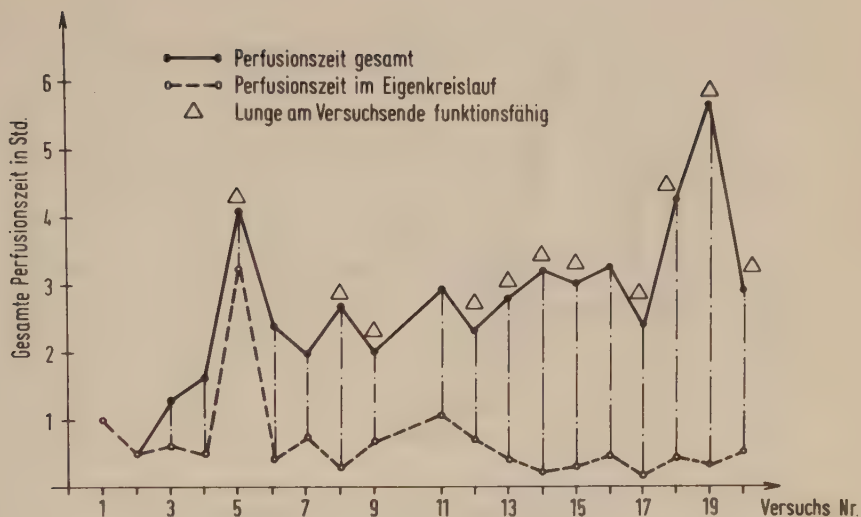


Abb. 8: Perfusionszeiten aller Versuche

Einen Einfluß auf die gesamte Perfusionszeit hat die Dauer der Perfusion im Eigenkreislauf. Für die Darstellung dieser Beziehung konnten 16 Meßdaten verwendet werden.

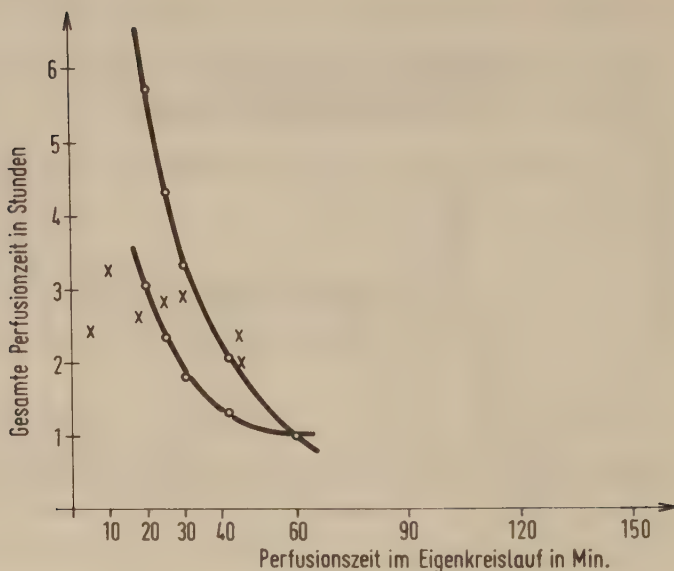


Abb. 9: Gesamte Perfusionszeit in Abhängigkeit von der Perfusionszeit im Eigenkreislauf

Als anerkannter Faktor der Funktionserhaltung eines Organs gilt die Organtemperatur. Von allen Versuchen wurde deshalb die durchschnittliche Lungentemperatur während der Perfusion ermittelt und dieser die Gesamtperfusionszeit gegenübergestellt. Aus dem gemittelten Wert unterschiedlicher Perfusionszeiten bei gleicher Temperatur ließ sich eine Kennlinie bestimmen, die Aufschluß über optimale Perfusionstemperaturen gibt.

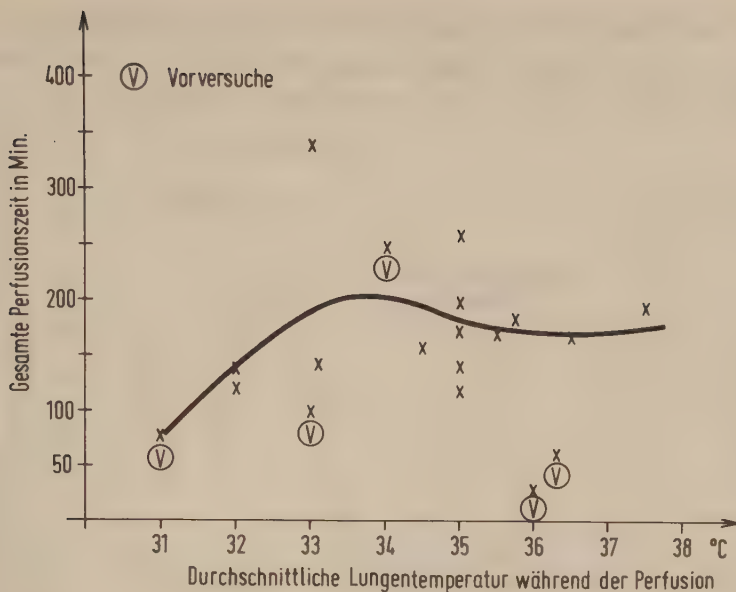


Abb. 10: Die Gesamtperfusionszeit in Abhängigkeit zur durchschnittlichen Lungentemperatur.

B Hämolyse, Hämatokrit, Gesamthämoglobin

Zu den wichtigsten hämatologischen Kriterien gehört die Messung der Hämolyse. Eine vergleichbare Aussage ergibt sich aber erst im Bezug zu einem bestimmten Volumenumsatz. Zu jedem Versuch wurde deshalb die Umsatzhäufigkeit des Perfusionsvolumens errechnet. Diese lag bei Versuch 3 bis Versuch 20 zwischen 1250ml (V3) und maximal 4550ml (V9). Für Versuch 1 und 2 wurde nur der Umsatz der Systemfüllung bestimmt (700ml und 1220ml). Es ergab sich damit eine einheitsfreie Verhältniszahl (Anzahl der Volumenpassagen).

Über der bezeichneten Verhältniszahl wurde die Hämolyserate am Ende jedes Versuches eingetragen.

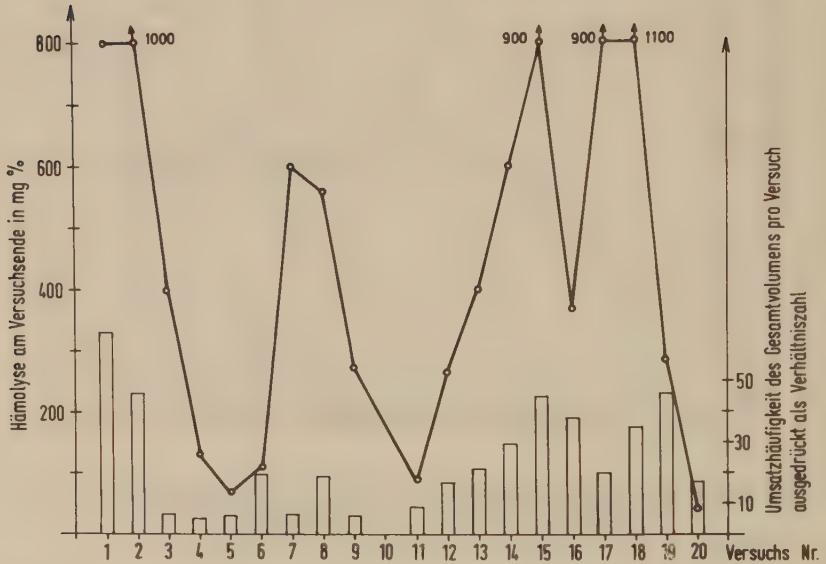


Abb. 11: Volumenumsatz je Versuch in Beziehung zur Hämolyse am Versuchsende

Eine bessere Beurteilung der Hämolyse ergibt sich durch Vergleich der Zunahme je Zeiteinheit.

Im Stadium der Perfusion eines Hundes konnte bei zehn Versuchen eine Zeitspanne bestimmt werden, die in Bezug auf ihre jeweiligen Versuchsbedingungen mit anderen Versuchen vergleichbar war.

Für diese Zeitspannen wurde der zugehörige Volumenumsatz

und die absolute Zunahme der Hämolyse bestimmt. Daraus errechneten wir die Hämolyse je Volumenpassage.

Bei den aufgeführten Versuchen wurde zusätzlich der Volumenumsatz je Versuch dargestellt.

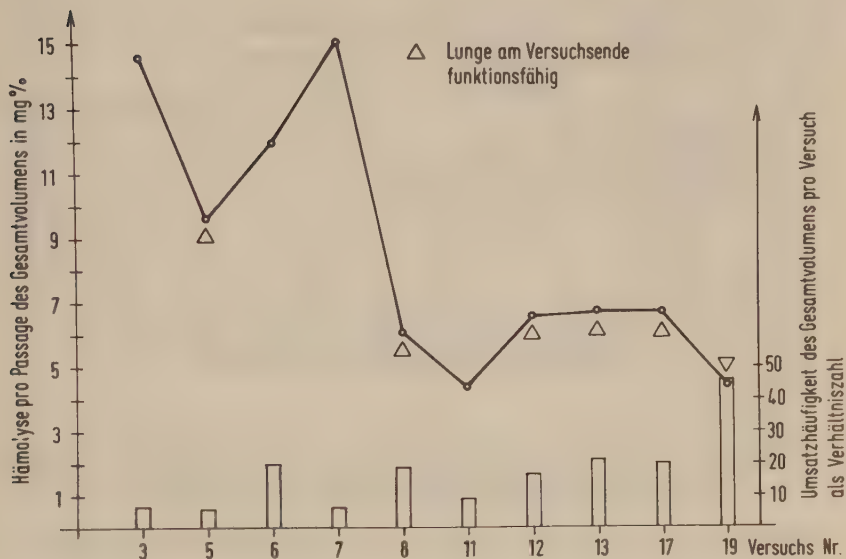


Abb. 12: Angabe der Hämolyse je Volumenpassage des Gesamtvolumens

Die Hämolyse steht in unmittelbarer Wechselwirkung mit dem Hämatokrit. Die kontinuierlichste Aussage darüber erfolgt am Beispiel des Versuches mit der längsten Perfusionszeit. Anhand der Werte aus Versuch 19 werden die Hämolyserate und der Hämatokrit in Abhängigkeit vom Volumenumsatz dargestellt.

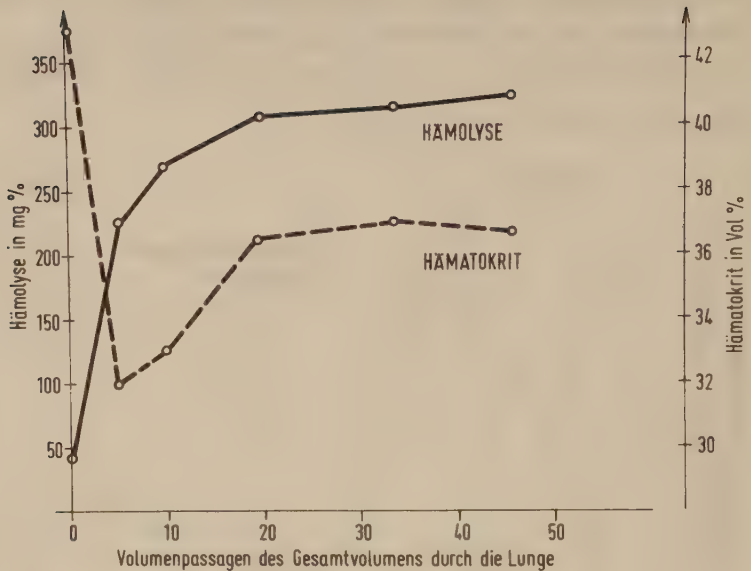


Abb. 13: Hämatokrit und Hämolyse in Abhängigkeit von der Zahl der Volumenpassagen am Beispiel des Versuch 19.

Nachfolgend werden die Streuwerte des Hämatokrits und deren Mittelwert sowie die Werte des Gesamt-Hämoglobins mit Mittelwert in Relation zur Hämolyserate am Versuchsende dargestellt.

In der gesamten Versuchsreihe wurden erst ab Versuch 9 das Gesamt-Hämoglobin und ab Versuch 13 der Hämatokrit untersucht. Die Graphik beschränkt sich auf die Versuchswerte von Versuch 9 bis Versuch 20.

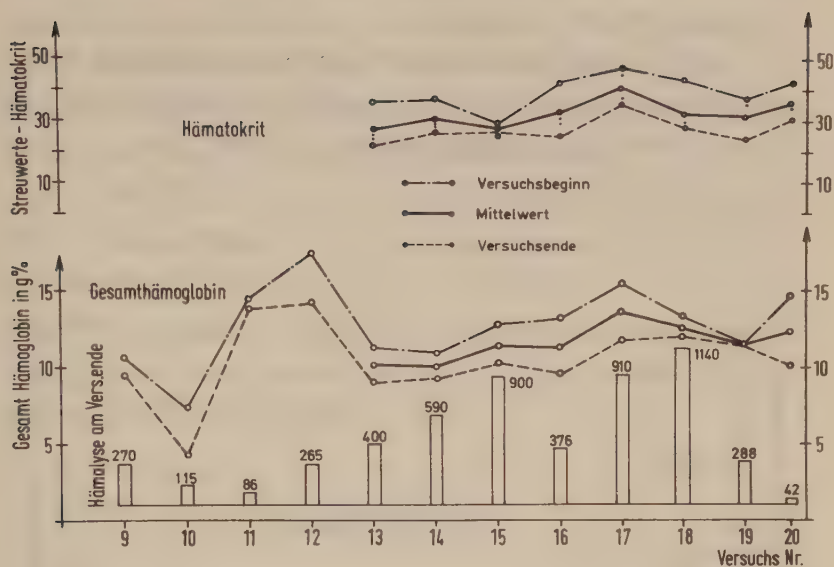


Abb. 14: Änderung und Streuwerte des Hämatokrit und des Gesamt-Hämoglobins in Relation zur Hämolyserate am Versuchsende.

Bei der Analyse der vorhergehenden Darstellung bietet sich ein Vergleich zwischen Hämatokrit und Gesamt-Hämoglobin an. Für jeden Versuch von V 13 bis V 20 wird als charakteristischer Hämatokrit eines Versuches der Mittelwert aller Streuwerte errechnet und über diesem ein absoluter Differenzwert des Gesamt-Hämoglobins und ein entsprechender relativer Wert eingetragen.

Der absolute Wert des Gesamt-Hämoglobins ergibt sich aus der

Differenz der Hämoglobinwerte am Versuchsanfang und Versuchsende (Angabe in g% Hb).

Der relative Wert errechnet sich aus dem prozentualen Vergleich obigen Differenzwertes in g% und dem Betrag des Gesamt-Hämoglobins am Versuchsanfang (Angabe in %).

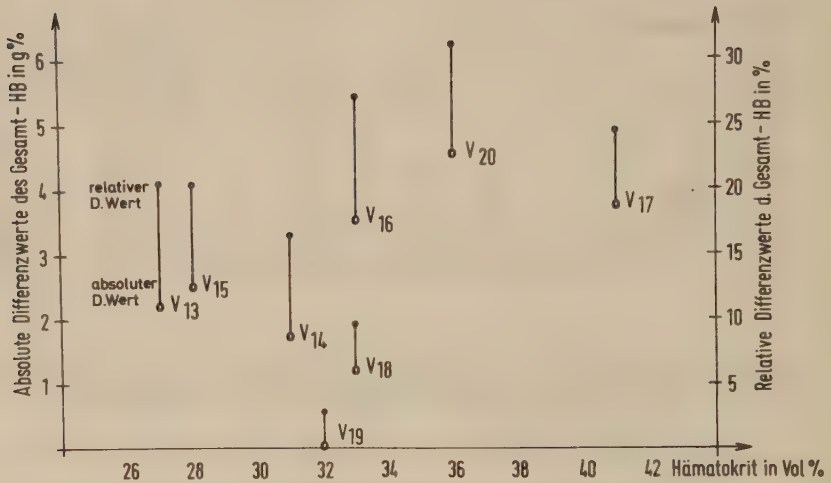


Abb. 15: Die Differenz der Gesamt-Hämoglobin-Werte von Versuchsanfang und Versuchsende, ausgedrückt in absoluter und relativer Angabe, sind zum jeweiligen Hämatokrit in Beziehung gesetzt.

C Perfusionsvolumen, Perfusionsdruck

Bei der Gegenüberstellung der Streubreiten von Perfusionsdruck und Perfusionsvolumen werden die Grenzwerte eines Bereiches bestimmt, innerhalb dem optimale Perfusionsbedingungen für das Lungenpräparat erwartet werden.

Zur Darstellung im Koordinatensystem erfolgt die Ermittlung der Durchschnittswerte für den Perfusionsdruck und das Perfusionsvolumen aus Versuch 3 bis Versuch 20.

Waren die Lungenpräparate am Versuchsende funktionsfähig, so wurde dies bei den entsprechenden Werten vermerkt (s. Symbol in der Abbildung).

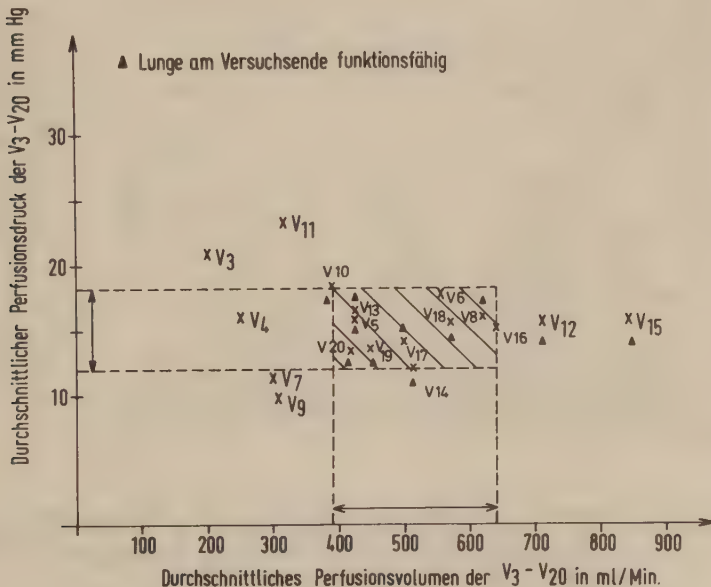


Abb. 16: Streuwerte aller Perfusionsdrucke und Perfusionsvolumen. Die schraffierte Fläche umfaßt 60 % aller Meßwerte.

Im Ablauf jeder Perfusion erfolgte eine Zunahme des Perfusionsdruckes.

Am Beispiel des Versuches mit der längsten Versuchszeit (V 19) können diese Wertänderungen während der Perfusion am besten veranschaulicht werden.

An 11 über die gesamte Perfusionszeit verteilten Meßpunkten wird der gemessene Perfusionsdruck zu dem jeweiligen absoluten Perfusionsvolumen in Beziehung gesetzt.

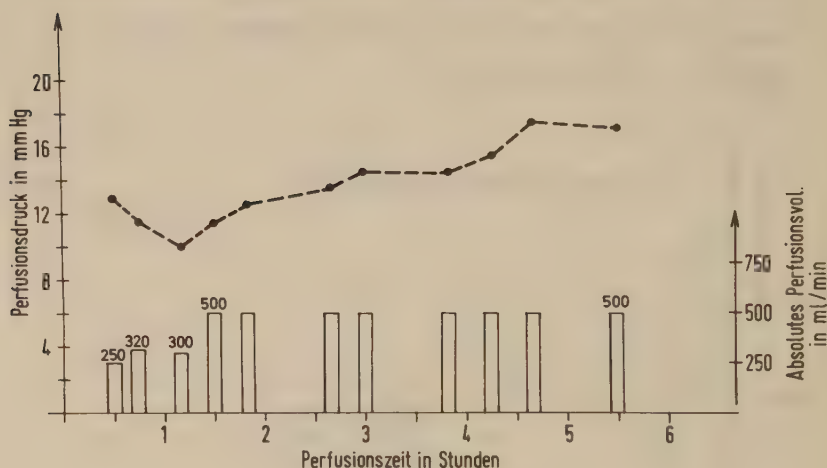


Abb. 17: Änderung des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit von Perfusionszeit und absolutem Perfusionsvolumen am Beispiel des Versuches 19.

Nach physiologischen Erkenntnissen besteht ein Einfluß eines Volumendurchflusses auf Druck und Puls eines Gefäßsystems. Diese Relation wird in der abschließenden Abbildung veranschaulicht.

Der durchschnittliche arterielle Druck (V 15 - V 19) und die mittlere Pulsfrequenz (V 5 - V 20) werden zum absoluten sowie zum relativen Perfusionsvolumen in Beziehung gesetzt.

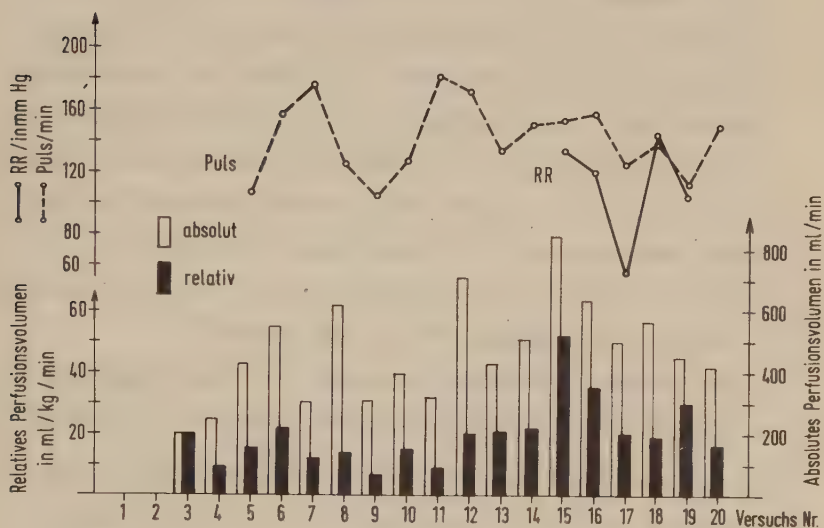


Abb. 18: Der Perfusionsvolumen (absolut und relativ) der Versuche 3 - 20 sind dem durchschnittlichen arteriellen Druck und der mittleren Pulsfrequenz gegenübergestellt.

D Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei zunehmenden Perfusionszeiten (bis max. 340 min.) werden Gesamtvolumen zwischen 1250ml (V3) und 4550ml (V9) perfundiert. Im längsten Versuch (V19) wird das Gesamtvolumen 46mal umgesetzt, was einem Endumsatz von 141 Liter entspricht. Die Hämolyserate je Volumenpassage sinkt bei zehn berechenbaren Versuchen von 15mg% (V7) auf 4,5mg% (V19). Liegt die Hämolyse pro Umsatz des Gesamtvolumens unter 7mg%, so sind die Lungenpräparate am Versuchsende noch funktionsfähig. Bei über 60% der Versuche liegen die Durchschnittswerte für Perfusionsvolumen und Perfusionsdruck im Bereich bestimmter Grenzwerte. Für das Perfusionsvolumen zwischen 390ml/min. und 640ml/min. sowie für den Perfusionsdruck zwischen 12mmHg und 17,7mmHg. Innerhalb dieses Bereiches waren nur 20% der Lungenpräparate am Versuchsende ödematisiert.

Über die längste Perfusionszeit ergibt sich ein Druckanstieg pro perfundierte Stunde von 2,1mmHg.

Als optimale Perfusionstemperatur des Lungenpräparates bewährt sich die Temperaturspanne zwischen 33°C und 35°C.

Je kürzer ein Lungenpräparat im Eigenkreislauf perfundiert wird, desto länger bleibt die Funktionsfähigkeit desselben erhalten. Die Mittelwerte des Hämatokrits und des Gesamthämoglobins verhalten sich in ihren Schwankungen synchron. Der Differenzbetrag des Gesamthämoglobins von Versuchsanfang und Versuchsende schwankt um 3% bis maximal 31% des Ausgangswertes, hat aber ebenso wie die

Streubreite des Hämatokrits auf die Hämolyserate keinen Einfluß.

Ein Zusammenhang zwischen Perfusionsvolumen, Puls und arteriellem Druck kann nicht festgestellt werden.

III. DISKUSSION

1. Perfusionsvolumen im extrakorporalen Kreislauf

Zur Untersuchung des Volumenumsatzes oder des Perfusionsvolumens können wir die Graphiken Nr. 2,3,7 und 9 auswerten.

Der absolute Flow schwankt in unseren Versuchen zwischen 200ml/min. und 845ml/min. Bezogen auf das Körpergewicht des perfundierten Tieres ergibt sich eine Streubreite des relativen Flows von 6,8ml/kg/min. bis 52ml/kg/min. bei einem Mittelwert aller Versuche von 19,8ml/kg/min.

Vergleiche dieser Werte mit Angaben in der Literatur können wir nur mit Vorbehalt diskutieren, da die experimentelle Technik bei den einzelnen Untersuchungen verschieden ist.

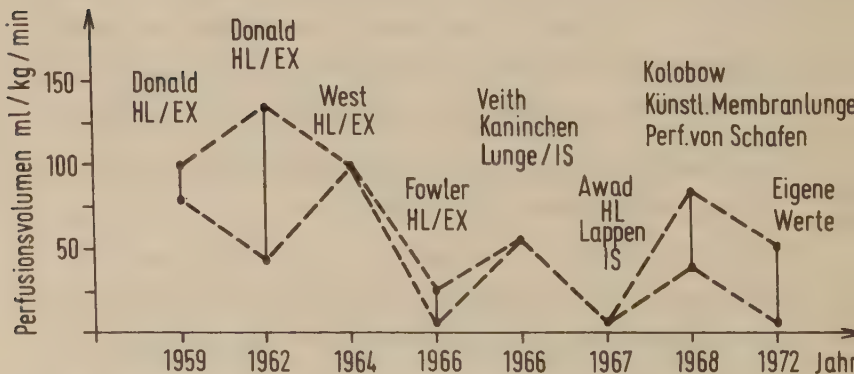


Abb.19: Angaben zum Perfusionsvolumen aus der Literatur
HL=Hundelunge, EX=extrakorporal, IS=In Situ

Nimmt man die Forderung von CLARK (35) zum Maßstab, daß für Deckung des Stoffwechselbedarfs während der extrakorporalen Perfusion bei totalem kardiopulmonalem Bypass ein Flow von 80 - 120 ml/kg/min. bzw. 1,8 - 2,4 l/m² Körperfläche/min. eingehalten werden muß, so erscheinen einige der zitierten Untersuchungen sowie unsere eigenen Angaben zum Flow als nicht ausreichend. KIRKLIN (77) und ZENKER (121) fordern ähnlich hohe Perfusionsvolumen.

Das normale Herz-Zeit-Volumen der Hunde wird von mehreren Autoren nach Untersuchung mittels radioaktiv markiertem Blut mit 70 ml/kg/min. angegeben (57, 70). Ein bemerkenswertes Ergebnis dabei ist, daß, wenn der totale extrakorporale Kreislauf mit normalem Ausgangsblutvolumen gestartet wird, nur ein Perfusionsvolumen von 20-70 ml/kg/min. erreicht wird. Erst eine Erhöhung des Blutvolumens vor der Perfusion auf 130-140% des Ausgangswertes ermöglicht den Autoren ein Perfusionsvolumen von 45-100 ml/kg/min., im Durchschnitt von 70 ml/kg/min. Unsere eigenen Zugaben von Blut und Plasmaexpander entsprechen in etwa diesen Erfahrungen. Dieselbe Fragestellung untersucht DONALD (43). Er beschreibt zusammen mit MOFFITT einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen Perfusionsvolumen und Blutvolumen. Im Hundeversuch reduzierte eine Senkung des Blutvolumens um 10% das Perfusionsvolumen bereits um 50% des Ausgangswertes.

Zur Beurteilung unserer eigenen Förderleistung müssen wir mehrere Faktoren beleuchten, die eine freizügige Steuerung

des Flows einschränkten.

Da wir als Spendertiere für die Lungenpräparate kleinere Hunde (7 - 28 kg) und zur Perfusion Hunde größerer Anatomie (10 - 45kg) auswählten, mußten wir das funktionelle Verhältnis zwischen Oxygenierungskapazität des Lungenpräparates und der Größe des perfundierten Tieres berücksichtigen.

Nach KOLB (80) beträgt das durchschnittliche Schlagvolumen eines 10kg schweren Hundes in einer Minute annähernd 1450ml. Bei einem größeren Hund entsprechend mehr. Die Streubreite unserer Förderleistung lag also im unteren physiologischen Leistungsbereich der perfundierten Hundelungen. Dabei fiel auf, daß die perfundierten Hunde mit einem relativen Perfusionsvolumen unter 19,8ml/kg/min. (Mittelwert aller relativen Perfusionsvolumen) ein Durchschnittsgewicht von 31,3kg hatten. Demgegenüber wogen die Tiere, deren Perfusionsvolumen über dem Mittelwert lagen, nur 20,7kg im Durchschnitt. Diese rund 10kg leichteren Tiere hatten offenbar ein relativ größeres Blutvolumen mit entsprechend höherem Perfusionsvolumen.

Eine weitere erschwerende Versuchsbedingung war durch das beschränkte Blutangebot der beiden Femoralarterien des Hundes gegeben. Zur Vermeidung einer Exsanguination während der Perfusion und zur Verhinderung eines Gefäßkollapses mit nachfolgender Flowunterbrechung mußten wir die Pumpenförderung fortlaufend der femoralen Blutförderung anpassen. Ein Kreislaufschock oder eine Bradykardie des perfundierten

Tieress reduzierte die Gefäßdurchblutung erheblich. Durch intensive venöse Verabreichung von oxygeniertem Blut aus dem Reservoir der Perfusionskammer konnten wir intermittierend auftretende Entblutungssymptome im Hundekreislauf relativ schnell beheben. Die zentrale Punktion der Aorta oder die Kanülierung eines Ventrikels hätten in unseren Versuchen einen höheren Flow ermöglicht, jedoch waren entsprechende Voraussetzungen operativ und personell nicht dafür vorhanden.

2. Hämolyse

Zur Beurteilung der Bluttraumatisierung bestimmten wir den Grad der Zerstörung der Erythrozyten nach der im Kapitel "chemische Untersuchungen" beschriebenen Methode. Die gemessenen Hämolysewerte sind in den Graphiken 2,3,4 und 5 in verschiedenen Beziehungen dargestellt.

Bevor wir auf die verschiedenen Ursachen der Bluttraumatisierung eingehen, muß festgestellt werden, daß mehrere Autoren den Aussagewert einer Hämolysemessung anzweifeln. Im Jahre 1930 wurde von JAYLE (75) und POLONOVSKI (101) ein Eiweißkörper in der Alpha-2-Globulin-Fraktion entdeckt, den sie wegen seines Bindungsvermögens für Hämoglobin als Haptoglobin und den gebildeten Komplex als Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex bezeichneten. Im Jahre 1955 wies SMITHIES (106) und zwei Jahre später ALLISON (2) mit der Elektrophorese nach, daß sich das Haptoglobin in verschie-

dene Gruppen aufteilen läßt, welche unterschiedliche Molekulargewichte besitzen.

Die physiologische Bedeutung dieser Haptoglobingruppen liegt darin, daß sie in der Blutbahn freiwerdendes Hämoglobin unterschiedlich binden, dieses in das retikuloendotheliale System (RES) abtransportieren und dadurch den Körper vor Hämoglobinverlusten schützen. Wenn alles Haptoglobin gesättigt ist (ALLISON gibt den Haptoglobingehalt im Plasma mit 130 ± 26 mg% an), erscheint Hämoglobin frei im Plasma und wird durch die Niere filtriert. Berücksichtigen wir diese Erkenntnisse, so müssen wir ANDERSEN (6) beipflichten, der feststellt, daß das Plasma-Hb kein exakter Maßstab für die Ausdehnung der Hämolyse darstellt.

Was unsere eigenen Hämolysewerte anbelangt, so schwanken diese am Versuchsende zwischen 42mg% (V20) und mehr als 1000mg% (V2).

Die intravasale physiologische Hämolyse, die von CLOWES (36) mit Werten bis zu 34mg% bei gesunden Hunden angegeben werden, müssen wir bei der Bewertung der Hämolyseraten einbeziehen. Unsere eigenen Messungen der Körperhämolyse ergeben Werte zwischen 41mg% und 54mg%. Dazu muß bemerkt werden, daß die Erythrozyten bei der Blutentnahme durch mechanische Einwirkung zusätzlich traumatisieren.

Die bei der extrakorporalen Zirkulation auftretende Hämolyse des Blutes wird zum größten Teil durch Material und Technik des Perfusionssystems bestimmt.

Einen kalkulierbaren Einfluß haben die verwendeten Roller-pumpen. Nachdem HEAD (69) die Abhängigkeit der Hämolyse von Rotationsgeschwindigkeit und Anzahl der Rollen einer Pumpe untersucht hatte, bewies BERNSTEIN (14) die Steigerung der Bluttraumatisierung bei Verwendung von okklusiven Pumpen im Vergleich zu nicht okklusiven Modellen. GALLETTI (57) und KUSSEROW (84,85) beobachteten auch eine sogenannte sublethale Schädigung im Pumpensystem. Im Gegensatz zur Zerstörung der Erythrozyten (Hämolyse) bestehe noch eine Teilschädigung der roten Blutkörperchen, die sich in kürzerer Überlebenszeit, wachsender Autohämolyse und in Veränderungen der Membranstrukturen manifestieren würden.

Bei unseren eigenen Versuchen prüften wir die Einstellung fortlaufend auf Vermeidung totaler Okklusion.

Durch die Verwendung eigens für den Pumpentyp gefertigter Schlauchsysteme konnten wir die Hämolyse durch Pumpenfunktion weitgehend reduzieren.

Allerdings wurden aus Kostengründen überwiegend benützte Schlauchsysteme eingesetzt, die bei Herzoperationen in einer Herz-Lungen-Maschine schon 1 - 2 Stunden perfundiert worden waren, und anschließend gereinigt wurden.

Eine gewisse Schädigung der Oberflächenaktivität oder Aufrauung des Schlauchlumens muß durch die vorhergehende Benützung angenommen werden, nachdem sich die Hämolyse am Versuchsende bei Verwendung eines neuen sterilen Schlauchsystems signifikant verringert (s. V16, V19, V20). Vom Hersteller der Schlauchsysteme kann bis jetzt keine Untersuchung über Hämolyse oder Verschleiß der PVC-Schläuche vor-

gelegt werden.

BERNSTEIN (14) testet verschiedene Schlauchmaterialien wie Tygon (PVC), Silastik oder Gummi und findet PVC als am besten geeignet, während oberflächenaktive Substanzen wenig Einfluß auf die Hämolyse haben.

Eine klassische Untersuchung von STEWERT (110) belegt die Tatsache, daß die verwendeten Schläuche, obgleich sie nach besten Möglichkeiten hergestellt werden, viel rauher sind als die Blutgefäße des Körpers.

Was die im Perfusionssystem eingebauten Metallkanülen und Ansatzstücke anbelangt, so waren diese sorgfältig poliert. Lediglich die Abzweig- und Y-Stücke wiesen strömungstechnische Mängel auf, durch deren Verbesserung unkontrollierbare hämolysierende Turbulenzen noch weiter ausgeschlossen werden können.

Ein hämolysierender Einfluß ist auch der Oxygenierungsluft zuzuordnen. SHAW (112) untersucht diese und stellt fest, daß sich die Hämolyse um 40% reduziert bei Zufuhr von feuchtem und angewärmtem Sauerstoff im Oxygenator. Entsprechende technische Voraussetzungen waren für unsere Versuche nicht vorhanden.

3. Ateminsuffizienz des perfundierten Hundes

Aufgabe der Narkose des perfundierten Hundes ist die Ausschaltung der Eigenatmung zur Vermeidung der pulmonalen Oxygenierung bei Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion.

Dafür geeignet ist eine totale Relaxierung der Atemmuskulatur. Als Muskelrelaxans wird in einigen Versuchen das Suxamethonium¹ erprobt. Da die Wirkung einer lähmenden Dosis je nach Größe des Versuchstieres von 30mg bis 150mg i.v. in etwa 10 Minuten abgebaut wird, kann eine längere Ateminsuffizienz nur unter häufigen Dosisgaben aufrechterhalten werden. Außerdem setzt bei niederen Dosen sehr rasch wieder eine reflexbedingte Atembewegung des Thorax ein. Eine weitere Anwendung erweist sich auch aus Gründen zeitlicher Rationalisierung als ungünstig.

Mit einem mittellang wirkenden Muskelrelaxans, einem Derivat des Toxiferins², kann in den übrigen Versuchen die gewünschte Ateminsuffizienz herbeigeführt werden. Eine Steuerung ist gut möglich, da jederzeit das Antidot Pyridostigmin³ verfügbar ist. Wenige Minuten nach dessen Verabreichung setzt die spontane Eigenatmung ein.

Während eines Versuches wird anstelle der Muskelrelaxierung eine vollständige Stickstoffbeatmung erprobt. Anstatt mit Sauerstoff wird das Tier über einen Pulmonat mit 100%igem Stickstoff beatmet. Erwartungsgemäß reduziert sich nach wenigen Minuten die Sauerstoffsättigung des Körperblutes bis die extrakorporale Oxygenierung einsetzt.

¹Lysthenon^R: Rheinchemie GmbH, Pharm.Abt. Heidelberg

²Alloferin^R: Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden

³Mestinon^R : Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden

Ebenso rasch zeigen sich aber neurogene Irritationen der Herztätigkeit sowie anhaltende Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur, die eine apparative Kreislaufkontrolle erschweren.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Auf vielen Gebieten der Medizin gewinnt heute die Problematik des Organs "Lunge" zunehmend an Gewicht.

Sei es die Anzahl pulmonaler Komplikationen in der perinatalen Medizin, die Aufklärung bisher bestehender immunologischer Hindernisse bei Transplantationsversuchen oder der Letalverlauf verschiedener Lungensyndrome. In jedem dieser Problemkreise verdeutlicht sich die Dringlichkeit zur Aufdeckung der Ursachen.

Ziel dieser Arbeit war es, eine Möglichkeit zur Überwindung pulmonaler Komplikationen zu untersuchen. Durch den Einsatz eines biologischen Oxygenators sollte eine Therapiemöglichkeit für Hypoxie geschaffen werden.

In einer eigens dafür konstruierten Kammer wurden Lungenpräparate von Hunden extrakorporal beatmet und mit dem Blut eines ateminsuffizienten Hundes, der an diesen biologischen Oxygenator angeschlossen war, perfundiert.

Als maximale Perfusionszeit wurde eine Dauer von fünf Stunden erreicht, an deren Ende der perfundierte Hund überlebte und das Lungenpräparat weiterhin funktionsfähig war.

Das Perfusionsvolumen lag zwischen 200 ml/min und 845ml/min. oder bezogen auf das Körpergewicht zwischen 6,8ml/kg/min. und 52ml/kg/min.

Als Maßstab für die Bluttraumatisierung wurde die Hämolyse gemessen. Materialbedingte und strömungstechnische Einflüsse erhöhten die Hämolyserate am Versuchsende über ein vertretbares Maß.

Die Oxygenierungskapazität der Lungenpräparate (Arbeit Banz) wurde als ausreichend geprüft.

Somit bietet sich vorliegende Methode einer Oxygenierung zur Anwendung bei Ateminsuffizienz.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, E.W., K.J. SCHMUTZER, S.A. MARABLE, E. RASCHKE, J.V. MALONEY jr., W.P. LONGMIRE jr.: Zur Problematik des extrakorporalen Kreislaufs.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 290, 64 (1958)
2. ALLISON, A.C., W. REES: The binding of hemoglobin by plasma proteins (haptoglobins).
Brit. med. J. 2, 1137 (1957)
3. ANDERSEN, M.N.: What is a optimum flow rate?
Surgery 43, 1020 (1958)
4. ANDERSEN, M.N., G. HAMBRAEUS: Physiologic and biochemical responses to extracorporal circulation: Experimental studies during four-hour perfusion.
Ann. Surg. 153, 592 (1961)
5. ANDERSEN, M.N., C.V. MOURITZEN, E.R. GABRIELI: Mechanism of plasma hemoglobin clearance after acute hemolysis: Studies in open-heart surgical patients.
Ann. Surg. 163, 529 (1966)
6. ANDERSEN, M.N., C.V. MOURITZEN, E.R. GABRIELI: Mechanism of plasma hemoglobin clearance after acute hemolysis in dogs: Serum haptoglobin levels and selective deposition in liver and kidney.
Ann. Surg. 164, 905 (1966)
7. AWAD, J.A., J. CHENARD, J.-M. LEMIEUX, W. LOU: Evaluation of various fluids for the perfusion of the canine pulmonary lobes.
Dis. Chest 48, 269 (1965)
8. AWAD, J.A.: Pulmonary complications following perfusion of the lung.
J. thor. card. Surg. 51, 767 (1966)

9. AWAD, J.A., J. CHENARD, W. LOU, M. BEAULIEU, J.-M.
LEMIEUX: The effect of interruption of the bronchial
circulation and the addition of cortison and low
molecular weight dextran to blood perfusate during
pulmonary perfusion in dogs.
Canad. J. Surg. 10,94 (1967)
10. BAHNSON, H.T.: Characteristics of an ideal pump for
extracorporeal circulation.
In: Extracorporeal Circulation. Springfield 1960, p. 9
11. BECKER, H.D.: Zum Problem der sog. Transplantationslunge.
Dtsch. med. Wschr. 43, 2202 (1969)
12. BERG, D.: Subpartale Möglichkeiten zur Senkung der
perinatalen Mortalität.
Med. Welt 21, 1605 (1970)
13. BERNSTEIN, E.F., A.R. CASTANEDA, R.L. VARCO: Some bio-
logic limitations to prolonged blood pumping.
Trans Amer. Soc. Artif. Int. Organs 11, 118 (1965)
14. BERNSTEIN, E.F., L.R. GLEASON: Factors influencing
hemolysis with roller pumps.
Surgery 61, 432 (1967)
15. BINDSLEV, A.: Hemolysis in dog blood: Intravascular
hemolysis and hypocapnia.
J. thor. card. Surg. 45, 745 (1963)
16. BIRKELAND, S.: An evaluation of the circulation during
cardiopulmonary bypass in dogs.
Acta chir. Scand. 117, 41 (1959)
17. BLACKSHEAR, P.L. jr., F.D. DORMAN, J.H. STEINBACH: Some
mechanical effects that influence hemolysis.
Trans Amer. Soc. Artif. Int. Organs 11, 112 (1965)

18. BLADES, B., E.J. BEATTIE jr., R.P. HILL, R. THISTLETHWAITE:
Ischemia of the lungs.
Ann. Surg. 136, 56 (1952)
19. BLADES, B., H.C. PIERPOINT, H. SAMADI, R.P. HILL: The effect
of experimental lung ischemia on pulmonary function.
Surg. Forum 4, 255 (1953)
20. BLISS, J.Q., D.G. JOHNS, A.S.V. BURGER: Transfusion reac-
tions due to plasma incompatibility in dogs.
Circ. Res. 7, 79 (1959)
21. BLUMENSTOCK, D.A., H.B. HECHTMAN, J.A. COLLINS: Preser-
vation of the canine lung.
J. thor. card. Surg. 44, 771 (1962)
22. BLUMENSTOCK, D.A., N. LEMPERT, F. MORGADO: Preservation
of the canine lung in vitro for 24 hours with the
use of hypothermia and hyperbaric oxygen.
J. thor. card. Surg. 50, 769 (1965)
23. BORST, H.G., R. BEER, H. GEHL: Pathophysiologische Ver-
änderungen bei Anwendung eines extrakorporalen Kreis-
laufs. II. Mitteilung: Hämodynamik.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291, 467 (1959)
24. BRAMSON, M.L., J.J. OSBORN, F.B. MAIN, M.F. O'BRIEN, J.S.
WRIGHT, F. GERBODE: A new disposable membrane oxygena-
tor with integral heat exchange.
J. thor. card. Surg. 50, 391 (1965)
25. BRUDERMAN, I., K. SOMERS, W.K. HAMILTON, W.H. TOOLEY,
J. BUTLER: Effect of surface tension on circulation.
J. Appl. Physiol. 19, 707 (1964)
26. BROWN, I.W., W.W. SMITH: Hematologic problems associated
with the use of extracorporeal circulation for cardio-
vascular surgery.
Ann. Int. Med. 49, 1035 (1958)

27. BROWN, F., W. SEIDEL, W.J. KOLFF: Hemolysis caused by pumps and flow rates of two litres.
Trans. Amed. Soc. Artif. Int. Organs 7, 350 (1961)
28. BÜCHERL, E.S.: Extrakorporaler Kreislauf mit künstlichem Herz-Lungensystem.
Thoraxchirurgie 3, 460 (1956)
21. BÜCHERL, E.S.: Der Einfluß physikalischer und chemischer Faktoren auf den Hämolysegrad menschlichen Blutes bei Gasdispersion.
Thoraxchirurgie 6, 327 (1959)
30. CAHILL, J.J., W.J. KOLFF: Hemolysis caused by pumps at flow rates of 2 litres.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 7, 350 (1961)
31. CAMPBELL, G.S., N.W. CRISP, E.B. BROWN: Maintenance of respiratory function with isolated lung lobes during cardiac inflow occlusion.
Proc. Soc. exp. Biol. 88, 390 (1955)
32. CAMPBELL, G.S., N.W. CRISP, E.B. BROWN jr.: Total cardiac by-pass in humans utilizing a pump and heterologous lung oxygenator (dog lungs).
Surgery 40, 364 (1965)
33. CAPPELLETTI, R., R.T. DOMINGO, C. DENIS, N.S. AMER, J.H. STUCKEY: Studies of plasma hemoglobin formation in three pumping systems used in extracorporeal circulation.
Ann. Surg. 156, 50 (1962)
34. CASTANEDA, A.R., E.F. BERNSTEIN, R.L. VARCO: Tolerance to chronic hemolysis.
Surg. Forum 15, 84 (1964)
35. CLARK, L.C.: Optimal flow rate in perfusion.
In: Extracorporeal circulation p.150, Springfield 1958

36. CLOWES, H.A.: Discussions on oxygenators.
In: Extracorporeal circulation p. 121, Springfield 1960
37. CRAMER, G.: Hämolyse und Nierenfunktion nach Operation
mit der Herz-Lungen-Maschine.
Diss. Düsseldorf 1964
38. CONNAUGHTON, P.J., J. BAHUTH, F.J. LEWIS: Lung ischemia
up to six hours: Influence of local cooling in situ
on subsequent pulmonary function.
Dis. Chest 41, 404 (1952)
39. DALY, I. de, C.O. HEBB, B. PETROVSKAIA: Adrenaline bron-
choconstriction in isolated blood perfused lungs.
Quart. J. exp. Physiol. 31, 129 (1941)
40. DODRILL, F.D.: The effects of total body perfusion upon
the lungs.
In Extracorporeal Circulation, p. 327, Springfield 1960
41. DOMANIG, E., F. HELMER: Erfahrungen mit der Blutverdün-
nung bei extrakorporalem Kreislauf.
Wien. klin.WSchr. 76, 85 (1964)
42. DOMSGEN, R.: Mechanische Hämolyse beim extrakorporalen
Kreislauf (Bubble-Oxygenator).
Diss. Leipzig 1962
43. DONALD, D.E., E.A. MOFFITT: Studies in extracorporeal
circulation. III. The relation of blood flow and blood
volume during extracorporeal circulation in man.
Surg. Forum 7, 264 (1956)
44. DONALD, D.E.: A method for perfusion of isolated dog
lungs.
J. Appl Physiol. 14, 1053 (1959)

45. DONALD, D.E., D. FERGUSON: Pulmonary vascular resistance and duration of perfusion in isolated lung of dog.
J. Appl. Physiol. 17, 159 (1962)
46. DOW, J.W.: The effect of anaphylactoid shock from blood exchange on cardiopulmonary bypass in the dog.
J. thor. card. Surg. 39, 457 (1960)
47. DUKE, H.N., G.J. DE LEE: The regulation of blood flow through the lungs.
Brit. med. Bull. 19, 71 (1963)
48. EISEMANN, B., L. BRYANT, T. WALTUCH: Metabolism of vaso-motor agents by the isolated perfused lung.
J. thor. card. Surg. 48, 798 (1964)
49. FEIFEL, G.: Spezielle Untersuchungen zur Funktion von Herz-Lungen-Maschinen bei tiefen Temperaturen.
Diss. Freiburg 1962
50. FERBERS, E.W., J.W. KIRKLIN: Studies of hemolysis with a plastic sheet bubble oxygenator.
J. thor. Surg. 36, 23 (1958)
51. FISK, R.L. et al.: Perfusion of isolated organs for prolonged functional preservation.
In: NORMAN, J.C.: Organ perfusion and preservation, p. 217. New York: Appleton-Century-Crofts 1968
52. FLINK, E.W., C.J. WATSON: Method for the quantitative determination of the hemoglobin and related hem-pigments in faces, urine and blood-plasma.
J. biol. Chem. 146, 171 (1942)
53. FOWLER, K.T., J.B. WEST, M.C.F. PAIN: Pressure-flow characteristics of horizontal lung preparation of minimal height.
Resp. Physiol. 1, 88 (1966)

54. GADBOYS, H.L., R.S. LITWAK: The postperfusion hematokrit.
J. thor. card. Surg. 46, 772 (1963)
55. GALL, F., R. LEUTSCHAF, H. ÜLMER: Extrakorporale Perfusion ohne Fremdblutfüllung des Oxygenators.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304, 729 (1963)
56. GALLETTI, P.M., M.A. HOPF, G.A. BRECHER: Problems associated with long-lasting heart-lung bypass.
Trans. Amer. Soc. Art. Int. Org. 6, 180 (1960)
57. GALLETTI, P.M.: Laboratory experience with 24 hour partial heart-lung bypass.
J. surg. Res. 5, 95 (1965)
58. GARZON, A.A., C. CHENG, S. LICHTENSTEIN, K. KARLSON: Functional evaluation of the lung preserved for twenty-four hours.
Surg. Forum 17, 208 (1966)
59. GARZON, A.A., C. CHENG, J. PANGAN, K.E. KARLSON: Hypothermic hyperbaric lung preservation for twenty-four hours with replantation.
J. thor. card. Surg. 55, 546 (1968)
60. GIANELLI, S., D.R. MAHJAN, J.R. NAVARRE: Studies in blood volume changes during cardiopulmonary bypass in dogs.
Ann. Surg. 152, 190 (1960)
61. GIEBEL, O.: Die Bedeutung des Haptoglobinspiegels für den physiologischen und pathologischen Blutabbau (Hämolyse).
Langenbecks Arch. klin. Chir. 298, 938 (1961)
62. GILBERT, J.W. jr., E. BERGLUND, S. DAHLGREN, C.O. OVENFORS, R. BARNES: Experimental pulmonary hypertension in the dog.
J. thor. card. Surg. 55, 565 (1968)

63. GOLDSTEIN, S. et al.: Ventilatory and hemodynamic effects of long-term lung preservation and replantation.
Surg. Forum 19, 230 (1968)
64. GOLLAN, F., J.E. HOFFMANN, R.M. JONES: Maintenance of live of dogs below 10°C without hemoglobin.
Amer. J. Physiol. 179, 640 (1954)
65. GUHA, H., J.C.A. RAISON: Blood volume and hemodilution in extracorporeal circulation: Changes during perfusion.
Thorax 21, 150 (1966)
66. GUYTON, A.C., J.E. LINDLEY, R.N. COUCHSTONE: Effects of massive transfusion and hemorrhage on blood pressure and fluid shifts.
Amer. J. Physiol. 163, 529 (1950)
67. HANKINSON, H.W., F.R. EDWARDS: The effect of pulmonary ischemia on lung function.
Thorax 14, 122 (1959)
68. HARDY, J.D., S. ERASLAN, W.R. WEBB: Transplantation of the lung.
Ann. Surg. 160, 440 (1964)
69. HEAD, L.R. et al.: Operation of roller pump for extracorporeal circulation.
J. thor. card. Surg. 39, 210 (1960)
70. HERRON, P.W., J.E. JESSEPH, K.A. MERENDINO: An experimental study indicating the relationship between blood volumes and available venous return during extracorporeal circulation.
Surg. Forum 8, 410 (1957)
71. HINO, K., J.B. GROGAN, J.D. HARDY: Viability of stored lungs.
Transplantation 6, 25 (1968)

72. HUSEMANN, B.: Ein Beitrag zur Physiologie der isolierten unterkühlten Niere.
Diss. Erlangen 1967
73. HODGES, P.C., R. CARDOZO, A. THEVENET, C.W. LILLEHEI:
Comparison of relativ merits of occlusive and non-occlusive pumps for open-heart surgery; together with description of simple flowmetring method for clinical use.
J. thor. card. Surg. 36, 470 (1958)
74. IJIMA, K., R.A. SALERNO: Factors influencing hemolysis in model perfusionsystems.
Ann. Surg. 161, 148 (1965)
75. INDEGLIA, R.A., M.A. SHEA, R.L. VARCO, E.F. BERNSTEIN:
Mechanical and biologic considerations in erythrocyte damage.
Surgery 62, 47 (1967)
76. JAYLE, M.F.: Etude comparative de l'action catalitique des peroxydases végétales et de l'hémoglobine.
Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 21, 14 (1939)
77. KEITH, H.R., E. GRIMM, G.R. WILLIAMS, G.S. CAMPBELL:
Massive hemolysis in extracorporeal circulation.
J. thor. card. Surg. 41, 404 (1961)
78. KIRKLIN, J.W., D.C. McGOON, R.T. PATRICK, R.H. THEYE: What is adequate perfusion?
In: Extracorporeal circulation, p. 125, Springfield 1960
79. KOENEN, F.W.: Experimentelle Untersuchungen zur Hämolyse in der Herz-Lungen-Maschine.
Diss. Bonn 1963
80. KOLB, E.: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere.
Jena: Fischer 1967

81. KOLIN, A.: An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to bloodflow measurements.
Proc.Soc.exp. Biol. 53, 56 (1936)
82. KOLOBOW, T.; et al.: Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14, 328 (1968)
83. KOLOBOW, T., W. ZAPOL, J. MARVUS: Development of a disposable membrane lung for organ perfusion.
In: NORMAN, J.C.: Organ perfusion and preservation p. 155, New York: Appleton-Century-Crofts 1968
84. KOTTMEIER, P.K., J. ADAMSONS, J.H.STUCKEY, M.M.NEWMAN, C.DENNIS: Pathological changes after partial and total cardiopulmonary bypass in humans and animals.
Surg.Forum 9, 184 (1959)
85. KUSSEROW, B.K., L.W. KENDALL: In vitro changes in the corpuscular elements of blood flowing in tubular conduits.
Trans.Amer. Soc. Artif. Int. Organs 9, 262 (1962)
86. KUSSEROW, B.K., B. MACHANIK, F.M.COLLEINS jr., J.F.CLAPP: Changes observed in blood corpuscles after prolonged perfusions with two types of blood pumps.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 11, 122 (1965)
87. LATHIEM, W.: The renal excretion of hemoglobin: Regulatory mechanism and the differential excretion of free and proteinbound hemoglobin.
J. clin. Invest. 38, 652 (1959)
88. LEUTSCHAF, R., R. FLESCH: Hämatologische Probleme bei extrakorporaler Perfusion mit verdünntem Eigenblut.
Bibl. haematol. 20,93 (1964)

89. LILLEHEI, C.W., M. COHEN, H.E. WARDEN, N.R. ZIEGLER, R.L. VARCO: Results of direct vision closure of ventricular septal defects in 8 patients by means of controlled cross circulation.
Surg. Gynec. Obstet. 101, 446 (1955)
90. MAHER, F.T., L.C. WATKINS, J.C. BROADBENT: Significance of homologous donor blood to the toxic reaction in dogs undergoing extracorporeal dialysis.
Circul. Res. 6, 47 (1958)
91. McGOON, D.C., E.A. MOFFITT, R.A. THEYE: Physiologic studies during high flow, normothermic whole body perfusion.
J. thor. card. Surg. 40, 602 (1960)
92. MURRAY, R.K., G.E. CONNELL, J.H. PERT: The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorporeal hemoglobin.
Blood 17, 45 (1961)
93. MUSTARD, W.T., A.L. CHUTE: Experimental intracardiac surgery with extracorporeal circulation.
Surgery 30, 684 (1951)
94. NAHAS, R.A.: Post-perfusion lung syndrome: Effect of homologous blood.
Lancet 2, 254 (1965)
95. O'NEILL, J.A., H.A. COLLINS: The effect of various blood additives on hemolysis during extracorporeal circulation.
Ann. thor. Surg. 1, 769 (1965)
96. OSBORN, J.J. et al.: Hemolysis during perfusion, sources and means of reduction.
J. thor. card. Surg. 43, 459 (1962)

97. OTTENBERG, R., C.L. FOX: Rate of removal of hemoglobin from circulation and its renal threshold in human beings.
Amer. J. Physiol. 123, 516 (1938)
98. OVERBECK, W.: Künstliche Oxygenatoren im Experiment und in der klinischen Anwendung.
Ergebn. Chir. Orthop. 45, 254 (1963)
99. PAQUET, K.J.: Zur Methodik und Hämodynamik der extrakorporalen Perfusion und zur Leistung der isolierten Niere.
Bruns Beitr. klin. Chir. 211, 359 (1965)
100. PERKINS, H.A., D. DAY, E. HILL: An immunological basis for massiv loss of red blood cells after open heart surgery.
Bibl. haemat. 19, 97 (1964)
101. POLONOVSKI, M., M.F. JAYLE: Peroxydases animales. Leur spécificité et leur rôle biologique.
Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 21, 67 (1939)
102. POTTS, W.J., W.L. RIKER, R. DE BORD and C.E. ANDREWS: Maintenance of life by homologous lungs and mechanical circulation.
Surgery 31, 161 (1952)
103. ROSENBERG, E., R.E. FORSTER: Changes in diffusin capacity of isolated cat lungs with blood pressure and flow.
J. Appl. Physiol. 15, 883 (1960)
104. SALEH, S.S., J.D. HARDY: Lung transplantation for treatment of pulmonary hypertension in dogs.
Arch. Surg. 96, 340 (1968)

105. SCHRAMMEL, R., F. SCHMIDT, F. DAVIS, D. PALMISANO,
O. CREECH: Pulmonary lesions produced by partial
perfusion.
Surgery 54, 224 (1963)
106. SMITHIES, O.: Zone electrophoresis in starch gels: Group
variations in the serum proteins of normal human
adults.
Biochem. J. 61, 629 (1955)
107. SNELL, J.D. jr., L.H. RAMSEY: Pulmonary edema as a
result of endotoxemia.
Amer. J. Physiol. 217, 170 (1969)
108. STAUB, N.C., H. NAGNO, M.L. PEARCE: Pulmonary edema in
dogs, especially the sequence of fluid accumulation
in lungs.
J. Appl. Physiol. 22, 227 (1967)
109. STEINER, W.: Hämolyse bei Operationen am offenen Herzen
mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und der Blutver-
dünnungsmethode.
Diss. Erlangen 1971
110. STEWART, J.W., M.F. STURRIDGE: Hemolysis caused by tubing
in extracorporeal circulation.
Lancet 1, 340 (1959)
111. SUGARMAN, H.J., S.A. WESOŁOWSKI, J. ANZOLA, C.S. WELCH:
The use of an isolated homologous lung donor oxygenator.
New Engl. M. Center 13, 107 (1951)
112. SHAW, R.: Discussions on oxygenators.
In: Extracorporeal circulation, p. 115
Springfield 1960

113. VEITH, F.J., M.D.DEYSINE, S.C. NEHLSSEN, R.C.KARL:
Preservation of pulmonary function hemodynamics,
and morphology in isolated perfused canine lungs.
J. thor. card. Surg. 52, 437 (1966)
114. VEITH, F.J., M. DEYSINE, S.C.NEHLSEN, A. PANOSSIAN,
J.W.C.HAGSTROM: Pulmonary changes common to isolated
lung perfusion, venovenous bypass, and total cardio-
pulmonary bypass.
Surg. Gynec. Obstet. 125, 1047 (1967)
115. VEITH, F.J., J.W.C. HAGSTROM, S.C.NEHLSEN, R.C.KARL,
M.D. DEYSINE: Functional, hemodynamic, and anatomic
changes in isolated perfused dog lungs: The impor-
tance of perfusate characteristics.
Ann. Surg. 165, 267 (1967)
116. WALDHAUSEN, J.A., R.C. WELB, F.C. SPENCER and H. BAHNSON:
Study of the canine lung as an oxygenator of human
and canine blood in extracorporeal circulation.
Surgery 42, 726 (1957)
117. WEST, J.B., C.T.DOLLERY, A. NAIMARK: Distribution of
blood flow in isolated lung: Relation to vascular
and alveolar pressures.
J. Appl. Physiol. 19, 713 (1964)
118. WEST, J.B., C.T.DOLLERY, B.E.HEARD: Increased pulmonary
vascular resistance in the dependent zone of the
isolated dog lung caused by perivascular edema.
Circ. Res. 17, 191 (1965)
119. WESOLOWSKI, S.A., J.H. FISCHER, C.S.WELCH: Heart-lung
bypass using pumps and isolated homologous lungs.
Surg. Gynec. Obstet. 95, 762 (1952)

120. WETTERER, E.: Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten Gefäß. Z. Biol. 98, 26 (1937)
121. ZENKER, R., H. GEHL, H.G. BORST, R. BEER, Y.H.YEH:
Zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen und des Stoffwechsels im extrakorporalen Kreislauf.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 294 (1958)

Abkürzungen und Definitionen

Eigenkreislauf:	Arterieller (sauerstoffarmer) und venöser (sauerstoffreicher) Schlauchteil der Perfusionskammer sind zusammengesteckt, so daß die Lunge fortlaufend dasselbe Perfusat ohne zwischengeschaltete Desoxygenierung aufoxygeniert.
Ischämiezeit:	Zustand der Blutleere des Lungenpräparates zwischen Exzision und nachfolgender Spülung und dem Beginn der Perfusion in der Perfusionskammer.
Flow:	Das durch eine Rollerpumpe erzeugte Perfusionsvolumen, das vor der Lunge pro Minute gemessen wird.
Absoluter Flow:	Über eine Minute gemitteltetes Perfusionsvolumen (Einheit ml/Min.)
Relativer Flow:	Auf ein Kilogramm Körpergewicht des perfundierten Tieres bezogenes Perfusionsvolumen.
Hämolyse:	Freies Hämoglobin im Plasma als Maßstab für die Bluttraumatisierung.
Volumenpassagen (VP):	Anzahl der Passagen des Gesamtvolumens durch das Perfusionssystem bzw. durch die perfundierte Lunge. (Berechnung: Mittlerer Flow x Perfusionszeit/Gesamtvolumen)
Gesamtvolumen:	Summe aus dem Füllvolumen des Perfusionssystems und dem Körpervolumen des perfundierten Tieres. (Berechnung: des Körpervolumens: Körpergewicht x 74ml/kg)

Herrn Prof.Dr.med.G.Hegemann danke ich für die Erlaubnis, die Einrichtungen der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen für die Durchführungen der Dissertation in Anspruch zu nehmen.

Herrn Oberarzt Prof.Dr.med.H.Binte danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterweisung in Operationstechniken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.B.Husemann für die freundliche Betreuung der Arbeit und die wertvolle Unterstützung im experimentellen Teil.

Herzlichen Dank richte ich an die Assistentinnen des Zentrallabors und des Blutlabors für ihre Hilfe bei den Laboruntersuchungen sowie an das Personal des Tierstalles für seinen tatkräftigen und aufmunternden Beistand bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1948 wurde ich, Wolfgang Klemp, als Sohn des selbständigen Kaufmanns Alfred Klemp und seiner Ehefrau Bertha, geb. Zügel, in Calw im Schwarzwald geboren.

In meinem zweiten Lebensjahr verzogen wir nach Heilbronn. Dort trat ich nach vierjährigem Besuch der Volksschule im Jahre 1959 in das naturwissenschaftliche Justinus-Kerner-Gymnasium ein. Am selben Gymnasium legte ich nach Abschluß zweier Kurzschuljahre im Jahre 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich in Erlangen mit dem Studium der Medizin. 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1973 mein Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990